

Semaglutyd podawany podskórnie (Ozempic[®]) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2020

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zamawiający

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	10
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	13
3 Strategia analityczna	15
4 Perspektywa	17
5 Horyzont czasowy	18
6 Technika analityczna	19
7 Kolejne etapy leczenia	20
8 Model CORE	21
8.1 Opis modelu	21
8.1.1 Struktura modelu	23
8.1.2 Submodele	27
8.2 Parametry	30
8.2.1 Populacja	30
8.2.2 Wyniki zdrowotne	31
8.2.3 Użyteczność stanów zdrowia	38
8.2.4 Parametry kosztowe	40
8.2.4.1 Koszty terapii	40
8.2.4.2 Koszty leczenia powikłań	45
8.2.5 Inne postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy	48
8.3 Dyskontowanie	49
8.4 Walidacja modelu	50
8.4.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	53
8.4.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	53
8.4.2.1 Przegląd Beaudet 2014	72
8.5 Analiza wrażliwości	74
8.5.1 Deterministyczne analizy wrażliwości	74
8.5.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości	81
8.6 Analiza progowa	81
9 Wyniki porównania SEM vs inhibitory SGLT-2	83
9.1 Semaglutyd 1 mg	83
9.1.1 Analiza podstawowa	83
9.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości	86

9.1.3	Analiza progowa	88
9.2	Semaglutyd 0,5 mg	89
9.2.1	Analiza podstawowa	89
9.2.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	92
9.2.3	Analiza progowa	94
10	Wyniki porównania SBM vs dostosowanie insulinoterapii	96
10.1	Semaglutyd 1 mg	96
10.1.1	Analiza podstawowa	96
10.1.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	99
10.1.3	Analiza progowa	101
10.2	Semaglutyd 0,5 mg	102
10.2.1	Analiza podstawowa	102
10.2.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	105
10.2.3	Analiza progowa	107
11	Ograniczenia	109
12	Dyskusja	114
13	Wyniki końcowe	118
14	Podsumowanie i wnioski	121
Aneksy		125
Aneks 1.	Struktura modelu CDRE	125
Aneks 2.	Populacja - charakterystyka	126
Aneks 3.	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	135
Aneks 4.	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	138
Aneks 5.	Inne postępowanie medyczne - źródła danych CORE default	149
Aneks 6.	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ ¹⁴	152
Spis rysunków		155
Spis tabel		156
Piśmiennictwo		159

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
BDR	retinopatia nieproliferacyjna (ang. <i>background diabetic retinopathy</i>)
CDM	CORE Diabetes Model
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CTR	Clinical Trial Report
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily doses</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz grupy EuroQol (ang. <i>European Quality of Life Five Dimensions Questionnaire</i>)
GLA	insulina glargine
GLP-1	glukagonopodobny peptyd 1 (ang. <i>glucagon-like peptide-1</i>)
HbA_{1c}	hemoglobina glikowana
HDL	frakcje lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
INS	insulina
IU	jednostka międzynarodowa (ang. <i>International Unit</i>)
LDL	frakcje lipoprotein o niskiej gęstości (ang. <i>low density lipoprotein</i>)
LYG	rok życia (ang. <i>life-years gained</i>)
MET	metformina
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NPH	insulina izofanowa (ang. <i>neutral protamine Hagedorn</i>)
OAD	doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. <i>oral anti-diabetic drugs</i>)
PDD	przepisana dawka dobową (ang. <i>prescribed daily dose</i>)
PDR	retinopatia proliferacyjna (ang. <i>proliferative diabetic retinopathy</i>)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
PVD	schorzenia naczyń obwodowych (ang. <i>peripheral 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 krwi (ang. <i>systolic blood pressure</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SEM	semaglutyd
SUL	pochodna sulfonylomocznika
TC/T-CHOL	cholesterol całkowity (ang. <i>total cholesterol</i>)
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 semaglutylidu podawanego podskórnie (Ozempic®) w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} ≥ 8%, z otyłością zdefiniowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Wnioskowane wskazanie stanowi rozszerzenie wskazania, w którym finansowany jest obecnie semaglutyd podawany podskórnie, tj. leczenie cukrzycy typu 2, przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z określonym poziomem HbA_{1c} ≥ 8%, z otyłością zdefiniowaną jako BMI ≥ 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Niniejsza analiza obejmuje populację nieuwzględnioną w poprzednim wniosku refundacyjnym, a więc:

- chorych leczonych uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z BMI w zakresie 30-35 kg/m², oraz
- chorych leczonych uprzednio jednym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym i insuliną bazową, z BMI ≥ 30 kg/m²,

W tak zdefiniowanej populacji chorych, mając na uwadze specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych, jako komparatory dla semaglutylidu podawanego podskórnie przyjęto:

- u chorych leczonych ≥ 2 OAD:
 - **inhibitory SGLT-2;**
- u chorych leczonych ≥ 1 OAD i insuliną bazową:
 - **intensyfikację leczenia insuliną (dostosowanie insulinoterapii).**

Jako komparatory w ramach inhibitorów SGLT-2 uwzględniono poszczególne substancje czynne w dawkach refundowanych w Polsce: kanagliflozyna 100 mg, empagliflozyna 10 mg, dapagliflozyna 10 mg.

Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano model udostępniony przez Novo Nordisk Polska Sp. z o.o. - *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 w kosztów-użyteczności stosowanych terapii w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2. Zastosowany model (zwalidowany i opublikowany) uwzględnia wyjściową charakterystykę kohorty pacjentów, historię powikłań, obecne i przyszłe postępowanie w leczeniu cukrzycy wraz z leczeniem towarzyszącym, badania przesiewowe oraz zmiany w parametrach fizjologicznych zachodzące w czasie. Pozwala na oszacowanie rozwoju powikłań, średniej długości życia, QALY i całkowitych kosztów leczenia populacji.

Struktura i parametry analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta (w ramach analizy wrażliwości).

Z uwagi na ograniczenia danych dotyczących charakterystyki i wyników zdrowotnych dla wnioskowanej populacji chorych, przyjęto, że populację podstawową analizy stanowią chorzy z cukrzycą typu 2 włączeni do badania SUSTAIN 4 (chorzy leczeni ≥ 2 OAD) i badania SUSTAIN 5 (chorzy leczeni ≥ 1 OAD i insuliną bazową), **jako populacje najbardziej zbliżone do wnioskowanych**.

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

Strategia analityczna, w tym sposób intensyfikacji terapii, odpowiada podejściu wykorzystanemu we wcześniejszej analizie ekonomicznej dla leku Ozempic, który został pozytywnie zweryfikowany przez analityków AOTMiT.¹⁻¹⁶

Populacja chorych leczonych ≥ 2 OAD

Semaglutyd porównywano z inhibitorami SGLT-2: kanagliflozyna (analiza podstawowa; najlepsze numerycznie wyniki kliniczne pod kątem redukcji HbA_{1c} z grup inhibitorów SGLT-2), empagliflozyna i dapagliflozyna (analiza wrażliwości).

Analizowane terapie dodawane były do leczenia metforminą 2 g/d i pochodną sulfonylomocznika (glimepirydem; 4 mg/d) i stosowane były przez okres 3 lat. Po tym okresie u wszystkich chorych następowała intensyfikacja terapii (insulinoterapia w dawce 40 IU/d).

Charakterystykę populacji wejściowej oraz wskaźniki skuteczności dla semaglutylu zostały przyjęte z badania klinicznego SUSTAIN 4. W przypadku inhibitorów SGLT-2 (empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna) efekt leczenia przyjęto jak dla semaglutylu podawanego podskórnie w dawce 1 mg, po uwzględnieniu różnic wykazanych w metaanalizie sieciowej (patrz Analiza kliniczna).

W zakresie porównania z inhibitorami SGLT-2 jako komparator w analizie podstawowej przyjęto kanagliflozynę, z uwagi na najlepsze numerycznie wyniki kliniczne pod kątem redukcji HbA_{1c} z grupy inhibitorów SGLT-2. Pozostałe inhibitory SGLT-2 uwzględniono w analizie wrażliwości.

Populacja chorych leczonych ≥ 1 OAD i insuliną bazową

Komparator dla semaglutylu stanowiła intensyfikacja leczenia insuliną (dostosowanie insulinoterapii). Analizowane terapie dodawane były do leczenia metforminą (2 g/d) i insuliną bazową.

Wyjściową średnią dawkę dobową insuliny przyjęto na podstawie wyników badania SUSTAIN 5 w populacji całkowitej na 37,7 IU. W analizie przyjęto, że redukcja średniej dawki insuliny względem wartości wyjściowej będzie wynosiła 5,9 IU podczas stosowania semaglutylu 1 mg, 3,9 IU podczas stosowania semaglutylu 0,5 mg oraz 1,4 IU dla intensyfikacji leczenia insuliną (dostosowanie insulinoterapii; zgodnie z wynikami badania SUSTAIN 5). W związku z tym dawkę insuliny dodanej do semaglutylu 1 mg przyjęto na 31,8 IU, dodanej do semaglutylu 0,5 mg - na 33,8 IU, natomiast dawkę insuliny stosowanej w ramach intensyfikacji leczenia insuliną (dostosowanie insulinoterapii) przyjęto na 36,3 IU.

Analizowane terapie stosowane były przez okres 3 lat. Po tym okresie u wszystkich chorych następowała intensyfikacja terapii (insulinoterapia w dawce 40 IU/d).

Charakterystyka populacji wejściowej oraz wskaźniki skuteczności zostały przyjęte z badania klinicznego SUSTAIN 5.

Parametry dotyczące użyteczności stanów zdrowia zostały przyjęte zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu CORE. Parametry kosztowe oszacowano specyficznie dla polskiego systemu ochrony zdrowia.

Wnioskowaną cenę detaliczną dla semaglutylu przyjęto na poziomie XXXXXXXXXX

Wyniki dla semaglutylu (SEM) 1 mg w porównaniu z dostosowaniem insulinoaterapii:

- perspektywa NFZ:

[Redacted text block]

Wyniki dla semaglutylu (SEM) 0,5 mg w porównaniu z dostosowaniem insulinoaterapii:

- perspektywa NFZ:

[Redacted text block]

Wnioski

Dla warunków określonych w modelu semaglutyl jest lekiem, który przynosi pacjentowi korzyści w postaci wydłużenia lat życia skorygowanych o jakość. [Redacted text]

[Redacted text block]

Semaglutyl podawany podskórnie jest dostępny w dwóch podtrzymujących dawkach 0,5 mg i 1 mg, co daje możliwość dostosowania dawki leku w zależności do potrzeb chorego. Jest to cecha wyróżniająca semaglutyl na tle leków z grupy SGLT-2, gdzie finansowane jest tylko po jednej dawce każdego leku. Przejście z dawki mniejszej na większą powoduje [Redacted text]

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Wprowadzenie finansowania semaglutynu we wnioskowanej populacji umożliwi dostęp do rekomendowanej klinicznie grupy leków dla chorych nieuwzględnionych w poprzednim wniosku refundacyjnym. Otrzymane wyniki analizy ekonomicznej [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

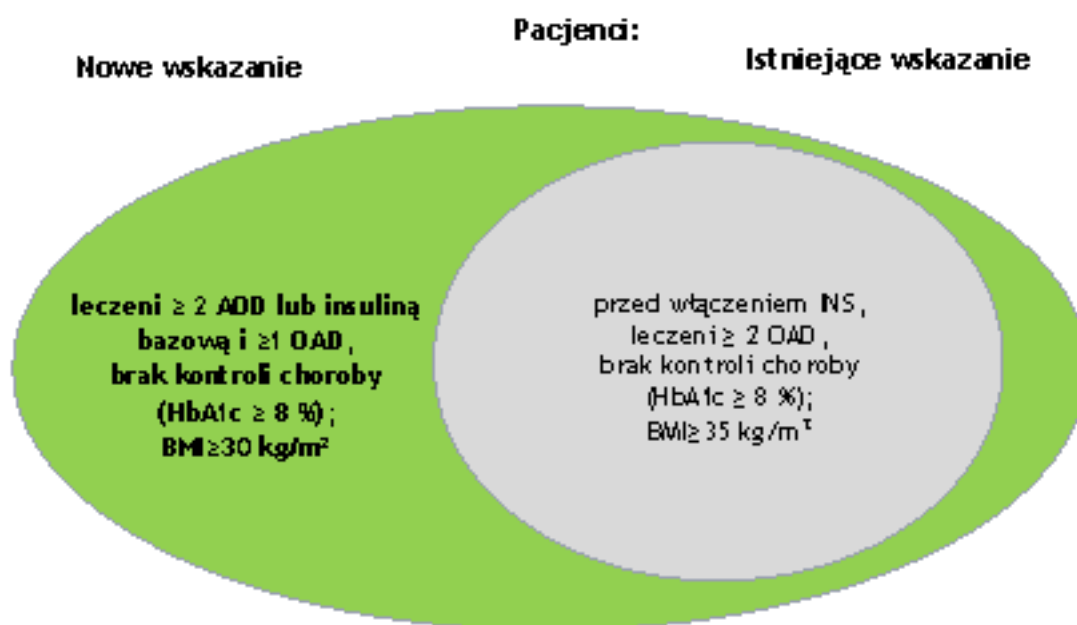
1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania semaglutylu podawanego podskórnie (Ozempic®) w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako:

1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomoczu lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
3. obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:
 - wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu.

Wnioskowane wskazanie stanowi rozszerzenie wskazania, w którym finansowany jest obecnie semaglutyd podawany podskórnie, tj. leczenie cukrzycy typu 2, przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z określonym poziomem HbA_{1c} \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Rys. 1. Zakres wskazań dla semaglutylu podawanego podskórnie, u chorych z BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.



OAD - doustne leki przeciwcukrzycowe (bez insuliny)

W tak zdefiniowanej populacji chorych, mając na uwadze specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych, jako komparatory dla semaglutylu podawanego podskórnie przyjęto:

- u chorych leczonych ≥ 2 OAD - **inhibitory SGLT-2**;
- u chorych leczonych ≥ 1 OAD i insuliną bazową - **intensyfikację leczenia insuliną (dostosowanie insulinoterapii)**.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.²

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

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	Cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m ² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: <ol style="list-style-type: none"> 1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3. obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, • dyslipidemia, • nadciśnienie tętnicze, • palenie tytoniu.
interwencja (I)	semaglutylu podawany podskórnie (Ozempic®, ██████████)
komparator (C)*	<ul style="list-style-type: none"> • u chorych leczonych ≥ 2 OAD - inhibitory SGLT-2; • u chorych leczonych ≥ 1 OAD i insuliną bazową z BMI ≥ 30 kg/m² - intensyfikacja leczenia insuliną (dostosowanie insulinoterapii)
perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> • płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia; • perspektywa wspólna płatnika publicznego i chorego
horizont czasowy	dożywni horizon analizy (50 lat)
parametry	skuteczność i bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • na podstawie badań klinicznych (patrz Analiza kliniczna²); koszty: <ul style="list-style-type: none"> • bezpośrednie koszty medyczne
wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> • koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY) • koszt dodatkowego roku życia (PLN/LYG)

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 lub OAD i insuliną bazową; przez nową ścieżkę zintensyfikowanego leczenia rozumiane jest 3-letnie leczenie semaglutylu lub

komparatorem, po czym leczenie pacjenta intensyfikowane jest poprzez zmianę dotychczasowej terapii na leczenie insuliną w dawce 40 IU/d dodaną do metforminy w dawce 2 g/d.

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Obecnie w Polsce produkt Ozempic® (semaglutyd podawany podskórnie) jest finansowany (od 1.01.2020 r.) ze środków publicznych w leczeniu cukrzycy typu 2, przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z określonym poziomem HbA_{1c} \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, rozumianym jako:

1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
3. obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:
 - wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu.⁴

Produkt ten refundowany jest w ramach katalogu A1 („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”) w grupie limitowej 252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agonści GLP-1, przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30%.⁴

Wnioskowane jest rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego dla dostępnych prezentacji leku w ramach istniejącej grupy limitowej (w związku z art. 15. p. 2 ustawy refundacyjnej) [REDAKTOWANE].

Wnioskowane wskazanie dla preparatu Ozempic® (semaglutyd podawany podskórnie) jest następujące: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
3. obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:
 - wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu.

Zestawienie wnioskowanych cen leku Ozempic® przedstawiono w [REDAKTOWANE].

[Redacted header text]

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

[Redacted footer text]

3 Strategia analityczna

W analizie wykorzystano strategię analityczną powszechnie wykorzystywaną w raportach wcześniej ocenianych przez AOTMiT. Strategia analityczna, w tym sposób intensyfikacji terapii, odpowiada podejściu wykorzystanemu w poprzedniej analizie ekonomicznej dla leku Ozempic, który został pozytywnie zweryfikowany przez analityków AOTMiT.^{1,16}

W analizie kosztów-użyteczności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano model udostępniony przez producenta leku - *IMS Core Diabetes Model* (CDM). Model został opracowany przez *CORE Center for Outcomes Research GmbH* (IMS Health, Bazylea, Szwajcaria) i jest platformą analityczną wykorzystywaną do modelowania długoterminowych wyników klinicznych, kosztów oraz inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*, ICUR) stosowanych terapii w leczeniu cukrzyca typu 1 i 2.^{6,7,8,9,10}

Wszystkie założenia dotyczące sposobu szacowania wyników i zastosowanych silników ryzyka przyjęto spójnie z poprzednią analizą ekonomiczną dla leku Ozempic.^{1,16}

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

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

Porównanie z inhibitorami SGLT-2 w populacji chorych leczonych ≥ 20 AD

Komparatorem dla semaglutytu w analizowanej populacji są inhibitory SGLT-2 (flozyny; empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna) z uwagi na zbliżone wskazanie refundacyjne (brak ograniczenia BMI).

W przypadku porównania semaglutytu podawanego podskórnie z inhibitorami SGLT-2 przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności z wykorzystaniem modelu CORE. Charakterystykę populacji chorych i wyniki skuteczności dla semaglutytu przyjęto na podstawie **badania klinicznego SUSTAIN 4**¹¹ oceniającego stosowanie semaglutytu w populacji chorych po nieskuteczności leczenia metforminą±pochodną sulfonilomocznika (populacja najbardziej zbliżona do wnioskowanej, biorąc pod uwagę specyfikę leczenia cukrzyca typu 2 w Polsce, w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych dla analizowanego problemu decyzyjnego). Wyniki skuteczności dla komparatorów (inhibitory SGLT-2) na podstawie opublikowanej **metaanalizy sieciowej Karters 2019**.¹²

Porównanie z intensyfikacją insulinoterapii (dostosowanie insulinoterapii) w populacji chorych leczonych ≥ 10 AD i insuliną bazową

W przypadku porównania semaglutytu podawanego podskórnie z intensyfikacją leczenia insuliną (dostosowanie insulinoterapii) przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności z wykorzystaniem modelu CORE. Charakterystykę populacji chorych i wyniki skuteczności dla

semaglutynu i komparatora (intensyfikacji insulinoterapii; placebo) przyjęto na podstawie **badania klinicznego SUSTAIN 5**.¹³

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,¹⁴ 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).¹⁵

W związku z powyższym, analizę przeprowadzono w dwóch wariantach:

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

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

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

5 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; wersja 3.0) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych. Wybór długości horyzontu czasowego należy uzasadnić. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni.”¹⁵

W celu włączenia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych, w modelu założono 50-letni horyzont czasowy (tj. odpowiadający horyzontowi dożywotniemu). Ze względu na niepewny charakter parametru, w ramach analizy wrażliwości testowano skrócenie horyzontu czasowego analizy o połowę, zgodnie z analizą ekonomiczną dla semaglutylu podawanego podskórnie (z 2019 r.)¹⁶ i liraglutylu.¹⁷

Zgodnie z danymi GUS na 2018 rok przeciętny czas trwania życia mężczyzn i kobiet w Polsce wynosi odpowiednio 74 lata i 82 lata.¹⁸ Biorąc pod uwagę fakt, że chorzy wchodzi do modelu w wieku 56,5 lat (populacja całkowita) zgodnie z badaniem SUSTAIN 4 lub 58,8 lat (populacja całkowita) zgodnie z badaniem SUSTAIN 5, uznano 50-letni horyzont czasowy za wystarczający w celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych (tj. odpowiadający horyzontowi dożywotniemu). Założono, że jest to okres wystarczający do uchwycenia pozostałego czasu życia pacjentów z cukrzycą typu 2.

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

W przyjętym horyzoncie czasowym zostały wyróżnione 2 etapy. Pierwszy, 3-letni etap obserwacji jest związany z podawaniem semaglutylu lub komparatora u pacjentów z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych dwoma lekami przeciwcukrzycowymi. Ze względu na postępujący charakter choroby, przyjęto, że po 3 latach leczenia semaglutylem lub komparatorem, zostanie on zastąpiony insuliną (różne insuliny - przyjęto średnią ważoną udziałem NFZ¹⁹ dla preparatów refundowanych w Polsce) w dawce 40 IU/d (zdefiniowana dawka dobową, ang. *defined daily doses*, DDD, zgodnie ze Światową Organizacją zdrowia, ang. *World Health Organization*, WHO²⁰) stosowaną dożywotnio (w skojarzeniu z metforminą; drugi etap). **Wybrane podejście jest spójne z uwzględnionym we wcześniejszej analizie ekonomicznej dla semaglutylu podawanego podskórnie (Ozempic) po zastosowaniu uwagi AOTMiT dotyczącej uwzględnienia w ramach intensyfikacji terapii insuliny dodanej do metforminy.**¹⁶ W analizie wrażliwości przyjęto zmianę leczenia po 5 latach (zgodnie z analizą ekonomiczną dla liraglutylu).¹⁷

6 Technika analityczna

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

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

7 Kolejne etapy leczenia

Z uwagi na konieczność modelowania kosztów i wyników zdrowotnych poza horyzont czasowy analizowany w badaniach klinicznych konieczne było przyjęcie schematycznego podejścia dotyczącego czasu leczenia analizowaną interwencją i komparatorem. W niniejszej analizie pierwszy, 3-letni etap obserwacji jest związany z podawaniem semaglutylu lub komparatora. Ze względu na postępujący charakter choroby, przyjęto, że po 3 latach leczenia semaglutylem lub komparatorem, zostanie on zastąpiony insuliną w dawce 40 IU/d (DDD, zgodnie z WHO) stosowaną dożywotnio (w skojarzeniu z metforminą; drugi etap). Wybrane podejście jest spójne z uwzględnionym w poprzedniej analizie ekonomicznej dla leku Ozempic® po zastosowaniu uwagi AOTMiT dotyczącej uwzględnienia w ramach intensyfikacji terapii insuliny dodanej do metforminy. Z uwagi na niepewność parametru przyjęty czas do zmiany leczenia testowano w analizie wrażliwości (zmiana leczenia po 5 latach zgodnie z analizą ekonomiczną dla liraglutylu).¹⁷

Zestawienie terapii stosowanych w kolejnych etapach leczenia w analizowanych populacjach chorych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 3. Kolejne etapy leczenia.

Populacja	Porównanie	Etap I 3 lata	Etap II Kolejne lata
≥2OAD	SEM vs SGLT-2	SEM 0,5 mg lub 1 mg + MET 2 g/d + SUL 4 mg/d	NS 40 IU + MET 2 g/d
		EMPA 10 mg + MET 2 g/d + SUL 4 mg/d	
		CANA 100 mg + MET 2 g/d + SUL 4 mg/d	
		DAPA 10 mg + MET 2 g/d + SUL 4 mg/d	
≥1OAD + NS	SEM vs dostosowanie insulinoterapii*	SEM 0,5 mg + INS 33,8 IU + MET 2 g/d	NS 40 IU + MET 2 g/d
		SEM 1 mg + INS 31,8 IU + MET 2 g/d	
		INS 36,3 IU + MET 2 g/d	

OAD - doustne leki przeciwcukrzycowe; SEM - semaglutyd; MET - metformina; SUL - pochodna sulfonylomocznika; INS - insulina; * dawkowanie insuliny zgodnie z badaniem SUSTAIN 5 (patrz rozdz. 8.2.4.1).

8 Model CORE

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

Przeprowadzono jedynie kilka istotnych badań epidemiologicznych lub prób klinicznych, których celem było zbadanie historii naturalnej choroby oraz wpływu zastosowanych interwencji na koszty, jakość życia i wyniki zdrowotne. W dwóch głównych badaniach dotyczących odległych w czasie wyników w leczeniu cukrzycy (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*, UKPDS,²¹ stanowiące podstawę modelowania w rozpatrywanym modelu, i *Diabetes Control and Complications Trial*, DCCT²²) 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.

8.1 Opis modelu

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

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

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

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

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 badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (patrz *Analiza kliniczna*³). Do dnia 29 kwietnia 2020 r. zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania semaglutylu podawanego podskórnym, w tym 1 w porównaniu z insuliną głargine (GLA) w populacji chorych leczonych metforminą z pochodną sulfonylomocznika lub bez (badanie **SUSTAIN 4**¹¹; badanie wykluczone w *Analizie klinicznej* z uwagi na niewłaściwy komparator) oraz 1 w porównaniu z placebo (dostosowanie insulinoterapii) jako terapia dodana do leczenia insuliną bazową w monoterapii lub dodaną do metforminy (badanie **SUSTAIN 5**¹²). Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutylu w analizowanych dawkach ze stosowaniem inhibitorów SGLT-2 po nieskuteczności terapii metforminą±pochodną sulfonylomocznika.

Porównanie z inhibitorami SGLT-2 w populacji chorych leczonych ≥20AD

Porównanie semaglutylu z inhibitorami SGLT-2 przedstawiono na podstawie badania SUSTAIN 4¹¹ oceniającego stosowanie semaglutylu w populacji chorych po nieskuteczności leczenia metforminą±pochodną sulfonylomocznika (populacja najbardziej zbliżona do wnioskowanej, biorąc pod uwagę specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych dla analizowanego problemu decyzyjnego) oraz odnalezionej opublikowanej metaanalizy sieciowej (opracowanie wtórne) Kanters 2019.¹²

Badanie SUSTAIN 4 było prospektywnym, kontrolowanym, badaniem randomizowanym prowadzonym bez zaślepienia. Populację w badaniu stanowili chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie byli leczeni insuliną i którzy 90 dni przed wizytą przesiewową przyjmowali stałą dawkę metforminy w monoterapii lub w połączeniu z sulfonylomocznikiem. W badaniu

SUSTAIN 4 semaglutyd i insulinę glargine stosowano jako lek dodany do metforminy (48%) lub metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (52%).

Porównanie z intensyfikacją leczenia insuliną (dostosowanie insulinoterapii) w populacji chorych leczonych ≥ 10 AD i insuliną bazową

W przypadku porównania z intensyfikacją leczenia insuliną (dostosowanie insulinoterapii) odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie semaglutylidu ze stosowaniem placebo (dostosowanie insulinoterapii) jako terapia dodana do leczenia insuliną bazową w monoterapii lub dodaną do metforminy (badanie **SUSTAIN 5**¹³).

Badanie SUSTAIN 5 było prospektywnym, kontrolowanym, badaniem randomizowanym prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby. Populację w badaniu stanowili chorzy z cukrzycą typu 2, którzy 90 dni przed wizytą przesiewową stosowali insulinę bazową w monoterapii lub w połączeniu z metforminą. W badaniu SUSTAIN 5 semaglutyd i placebo stosowano jako lek dodany do insuliny (17%) lub insuliny w skojarzeniu z metforminą (83%).

Charakterystykę badań oraz ocenę skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylidu i komparatorów w oparciu o zidentyfikowane badania pierwotne przedstawiono w *Analizie klinicznej*.³ Algorytm leczenia w badaniu zebrano w Tab. 4, poniżej.

Tab. 4. Schematy stosowane w badaniach SUSTAIN 4 i SUSTAIN 5.

Badanie	Dawka SEM, mg	Leki, do których dodawano terapię (dawki dobowe)	Komparator, dawka dobową
SUSTAIN 4	0,5 mg	MET ($\geq 1,5$ g/d) z lub bez SUL (połowa dawki maksymalnej)	GLA, 29,2 IU (średnia*)
SUSTAIN 4	1 mg	MET ($\geq 1,5$ g/d) z lub bez SUL (połowa dawki maksymalnej)	GLA, 29,2 IU (średnia*)
SUSTAIN 5	0,5 mg	insulina bazowa (insulina glargine, insulina detemir, insulina degludec i/lub insulina NPH w dawce minimum 0,25 IU/kg/d i/lub 20 IU/d) z lub bez MET ($\geq 1,5$ g/d)	PLA (dostosowanie insulinoterapii)
SUSTAIN 5	1 mg	insulina bazowa (insulina glargine, insulina detemir, insulina degludec i/lub insulina NPH w dawce minimum 0,25 IU/kg/d i/lub 20 IU/d) z lub bez MET ($\geq 1,5$ g/d)	PLA (dostosowanie insulinoterapii)

SUL - pochodna sulfonilomocznika; * dawkowanie zgodnie z protokołem badania SUSTAIN 4.¹¹

8.1.1 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_{1c}),
- 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:¹

- powikłania sercowo-naczyniowe: zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*, MI), choroba wieńcowa, schorzenia naczyń obwodowych (ang. *peripheral vascular disease*, PVD), udar, niewydolność serca (ang. *heart failure*, HF), migotanie przedsionków i przerost lewej komory serca (ang. *left ventricular hypertrophy*, LVH),
- dysfunkcje nerek: mikroalbuminuria (ang. *microalbuminuria*, MA), białkomocz ogólny (ang. *gross proteinuria*, GRP) i krańcowe stadium choroby nerek (ang. *end stage renal disease*, ESRD),
- retinopatia: proliferacyjna (ang. *proliferative diabetic retinopathy*, PDR) lub nieproliferacyjna (ang. *background diabetic retinopathy*, BDR) i utrata wzroku (ang. *severe vision loss*, SVL),
- obrzęk plamki żółtej (ang. *macular edema*, ME),
- zaćma,
- zespół stopy cukrzycowej (zakażone lub niezakażone owrzodzenie, zgorzel, owrzodzenie i stan po jego leczeniu i amputacji),
- powikłania neuropatyczne.

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

Każdy pacjent jest określany zgodnie z ustawieniami wybranymi przez użytkownika i przechodzi symulację w modelu. Prawdopodobieństwo rozwoju powikłań, przejścia do kolejnego etapu zaawansowania choroby lub zgonu jest porównywane do przypadkowej liczby generowanej z rozkładem jednostajnym (pomiędzy 0 a 1). Jeżeli wygenerowana liczba

¹ W modelu istnieje dodatkowo możliwość uwzględnienia depresji.

nie jest większa od prawdopodobieństwa zdarzenia przyjmuje się, że to zdarzenie wystąpi. Czynniki określone dla kohorty wpływają na długoterminowe wyniki kliniczne i ekonomiczne. Podczas gdy podstawowa charakterystyka kohorty jest definiowana na początku symulacji, czynniki ryzyka i historia powikłań aktualizowane są poprzez symulację na koniec każdego cyklu, co odpowiadać ma naturalnej patofizjologicznej progresji i zmieniającemu się ryzyku powikłań (zazwyczaj rosnącemu) w okresie trwania cukrzycy.

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

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

Postępowanie w leczeniu cukrzycy (tzw. *management*) wraz z leczeniem towarzyszącym obejmują m.in. odsetki pacjentów poddawanych programom prewencyjnym, parametry dokładności testów diagnostycznych - czułość, swoistość - stosowanych z związkami z powikłaniami cukrzycy. Przyjęto je zgodnie z domyślnymi wartościami modelu CORE ("CORE Default v.9.0"; wartości spójne z przyjętymi w analizie ekonomicznej dla dulaglutynu²³).

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

Koszty bezpośrednie wykorzystane w *IMS Core Diabetes Model* przyjęto zgodnie z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej dla liraglutynu¹⁷ (Victoza; patrz rozdz. 8.2.4.2). W modelu uwzględnione są agregaty oszacowanych kosztów leczenia powikłań cukrzycy.

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

Koszty leczenia (stosowania badanej interwencji i komparatora oraz insulinoterapii stosowanej w ramach intensyfikacji terapii) 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. 8.2.4.1).

Wartości użyteczności przypisano w oparciu o dane domyślne z aktualnej wersji modelu, tj. 9.0. Łączne wartości użyteczności (liczbowej prezentacji jakości życia) dla poszczególnych pacjentów są kumulowane w rocznych okresach. Utrata użyteczności jest związana ze zdarzeniami niepożądanymi. Dla każdego nagłego zdarzenia niepożądanego, które pojawi się w ciągu jednego roku symulacji, wartość utraty użyteczności zmniejsza całkowitą wartość użyteczności pacjenta. Utrata użyteczności określona jest wartościami z przedziału od -1 do 0, powodując zmniejszenie lub pozostawienie bez zmian użyteczności łącznej.

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

Zarówno zamknięte kohorty, jak i zamknięte kohorty z uwzględnieniem danych z poziomu pacjenta mogą podlegać symulacji w modelu CORE. W niniejszej analizie w modelu symulowano wyniki na podstawie zamkniętej kohorty pacjentów. Do symulacji kohorty zamkniętej wymagane jest zdefiniowanie kohorty poprzez określoną charakterystykę podstawową, która podlega symulacji aż do osiągnięcia horyzontu czasowego określonego przez użytkownika lub do momentu, w którym wszyscy pacjenci w kohorcie umrą.

Moduł terapeutyczny (ang. *treatment*) obejmuje informacje dotyczące terapii i jej efektów oraz zmiany poszczególnych parametrów fizjologicznych jako konsekwencję terapii. Po pierwszym roku model określa progresję każdego parametru w czasie na podstawie danych z opublikowanych badań (skuteczność leczenia patrz rozdz. 8.2.2) 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 z coroczną

możliwością niepowodzenia leczenia lub/i wystąpieniem działań niepożądanych. Użytkownik może określić ryzyko hipoglikemii i kwasicy mleczanowej oraz obrzęku zgodnie ze schematem leczenia. Może również ustawić długofalowy wpływ leczenia na HBA_{1c}, SBP, cholesterol całkowity, LDL, HDL, trójglicerydy, BMI, opierając się na aktualnym poziomie HBA_{1c} 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. 8.2.3). Wartości te są spójne z oszacowaniami zidentyfikowanymi w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego (patrz rozdz. 8.4.2).

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

W niniejszej analizie wybrano metodę szacowania QALY opisaną jako „CORE default (minimum approach)” (rozdział 4.3 Podręcznik CORE IMS Health).²⁴

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.

8.1.2 Submodele

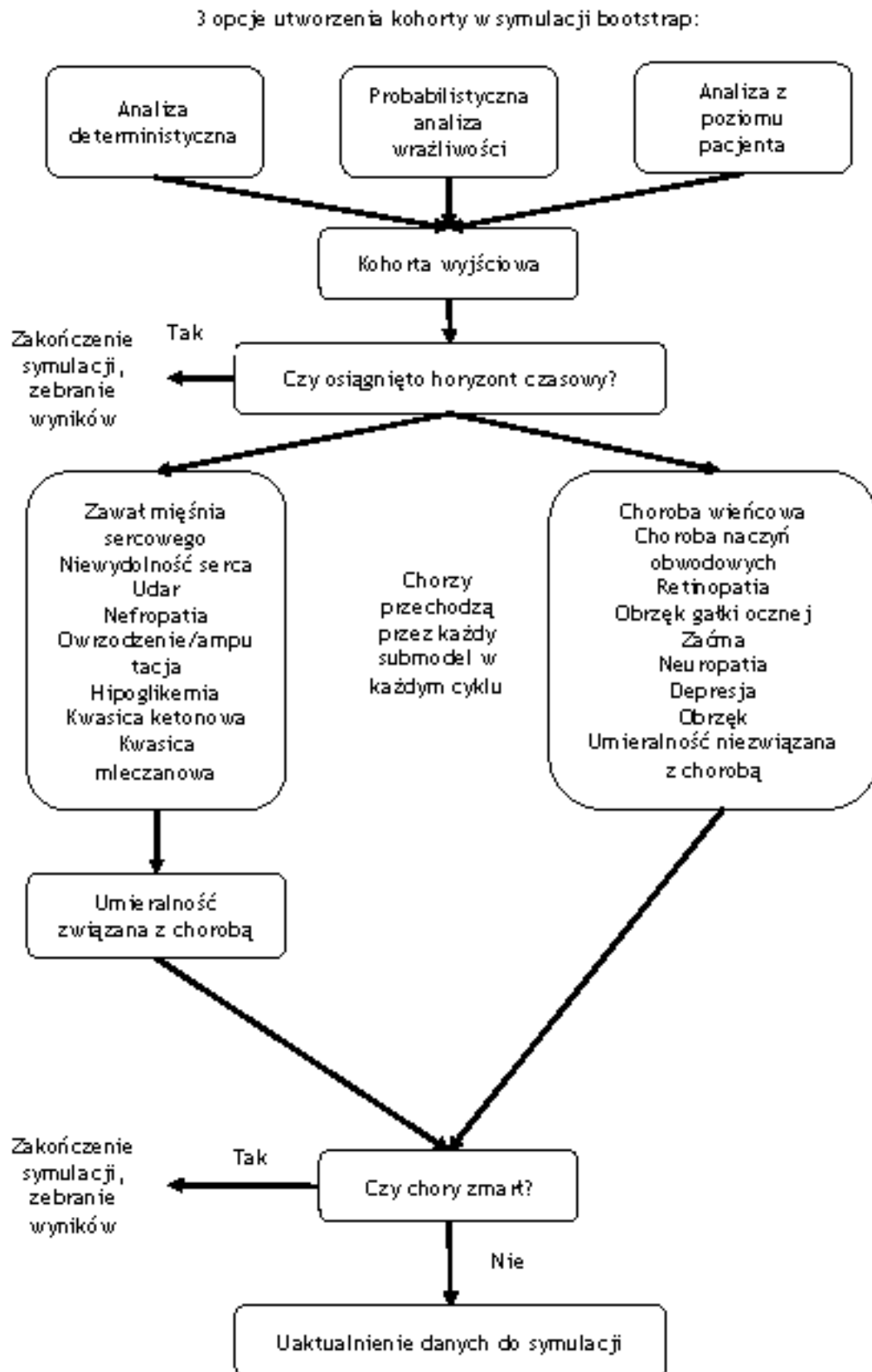
CDM składa się z kilkunastu submodeli, które mają za zadanie symulację istotnych powikłań występujących w cukrzycy. Należą do nich: zawał mięśnia sercowego, choroba wieńcowa, niewydolność serca, choroba naczyń obwodowych, obrzęk płamki żółtej, zaćma, hipoglikemia, nefropatia, neuropatia, retinopatia,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

Submodele są niezależnymi modelami Markowa, wykorzystującymi symulację Monte Carlo ze zmiennymi śledzącymi. Modele uwzględniają czas, stan pacjenta, długość okresu przebywania w danym stanie oraz prawdopodobieństwo przejścia. Wszystkie wykorzystane parametry określono na podstawie publikacji. W każdym cyklu kolejność submodeli zmienia się losowo. Użycie symulacji Monte Carlo ze zmiennymi śledzącymi pozwala na interakcje pomiędzy submodelami oraz właściwą symulację powiązań między rozwojem i progresją różnych powikłań u indywidualnego pacjenta. Jeżeli u pacjenta wprowadzonego do modelu wystąpi powikłanie, wartość zmiennej śledzącej dotyczącej tego powikłania u danego pacjenta zmienia się z 0 na 1. Zmienia się również odpowiednio ryzyko rozwoju innych powikłań u takiego pacjenta. W większości submodeli cykl wynosi 1 rok. Wyjątkiem jest długość cyklu w modelu dotyczącym stopy cukrzycowej i hipoglikemii, gdzie wynosi on odpowiednio 1 i 3 miesiące.

Szczegółowy opis modelu, submodeli oraz parametrów modelu znajduje się w *IMS Core Diabetes Model Reference Manual*⁴ dostępnym za pośrednictwem Novo Nordisk Pharma.

Strukturę modelu w oparciu o stronę *CORE Diabetes Model* przedstawiono poniżej.⁶

Ryc. 1. Struktura modelu CORE.



8.2 Parametry

Wykorzystane w analizie parametry dotyczą (opis patrz rozdz. 8.1.1):

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

Parametry odnoszące się do charakterystyki populacji pacjentów odpowiadają wynikom z randomizowanych badań klinicznych SUSTAIN 4¹¹ i SUSTAIN 5¹², odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (patrz *Analiza kliniczna*³). Badania te przedstawiono w Tab. 4 w rozdz. 8.1. Szczegółową charakterystykę populacji przyjętą w modelu przedstawiono w rozdz. 8.2.1.

Wartości parametrów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych terapii oszacowano również w oparciu o wyniki przeprowadzonej *Analizy klinicznej*.³ Użyte w modelu wartości zebrano w rozdz. 8.2.2.

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. 8.2.3. Dodatkowo przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia wykorzystanych w modelu (patrz rozdz. 8.4.2). Odnalezionych w ramach wykonanego przeglądu wartości nie wykorzystano w modelu ze względu na to, iż najbardziej wiarygodne wyniki, dające możliwość pracy na jednolitym modelu dla różnych porównań stanowią dane domyślne z aktualnej wersji (domyślne wartości użyteczności w modelu CORE zostały wyznaczone na podstawie przeglądu opublikowanej literatury i są aktualizowane wraz z pojawieniem się nowych danych), i są one spójne z oszacowaniami zidentyfikowanymi w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

Zebrane dane kosztowe przedstawiono zbiorczo, zgodnie z kategoriami w modelu, w rozdz. 8.2.4.

Parametry kliniczne zostały przyjęte zgodnie z domyślnymi wartościami dla aktualnej wersji modelu CORE (*‘CORE Default v.9.0’*), zmodyfikowanymi w odniesieniu do umieralności niezwiązanej z chorobą dla rasy białej (oddzielnie dla mężczyzn i kobiet) w oparciu o polskie tablice trwania życia na 2018 r. wg danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS).¹⁸

Postępowanie w leczeniu cukrzycy (tzw. *management*) przyjęto zgodnie z domyślnymi wartościami modelu CORE (*‘CORE Default v.9.0’*; wartości spójne z przyjętymi w analizie ekonomicznej dla dulaglutynu²³).

8.2.1 Populacja

Charakterystyki populacji wejściowych określono w oparciu o badania kliniczne SUSTAIN 4¹¹ (populacja chorych leczonych \geq 20AD) i SUSTAIN 5¹² (populacja chorych leczonych \geq 10AD i insuliną bazową) odnalezione w ramach przeglądu systematycznego do *Analizy klinicznej* (dane demograficzne, podstawowe czynniki ryzyka i rasy ludzkie). Dane z publikacji

uzupełniono o dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę dla poszczególnych powikłań oraz przedstawiono w tabelach w aneksie (patrz: Aneks 2. Populacja - charakterystyka).

Z uwagi na ograniczenia danych dotyczących charakterystyki i wyników zdrowotnych dla wnioskowanej populacji chorych z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej dwa doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulinę bazową i co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z HbA_{1c} ≥ 8%, z otyłością zdefiniowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, populację podstawową analizy stanowią chorzy z cukrzycą typu 2 włączeni do badań SUSTAIN 4 (populacja chorych leczonych ≥ 2OAD) i SUSTAIN 5 (populacja chorych leczonych ≥ 1OAD i insuliną bazową) jako populacje najbardziej zbliżona do wnioskowanej.

Dla badania SUSTAIN 4 zidentyfikowano dodatkowo analizę post hoc Capehorn 2020²⁵, w której przedstawiono charakterystykę i wyniki zdrowotne dla subpopulacji chorych leczonych semaglutylidem po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika. Z uwagi na ocenę porównania semaglutylidu z inhibitorami SGLT-2 na podstawie metaanalizy sieciowej Kanfers 2019 uwzględniającej populację całkowitą z badania SUSTAIN 4, w analizie podstawowej przyjęto charakterystykę i wyniki zdrowotne dla populacji całkowitej badania SUSTAIN 4. Subpopulacja chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika została uwzględniona w analizie wrażliwości.

8.2.2 Wyniki zdrowotne

Wartości parametrów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych terapii oszacowano w oparciu o wyniki przeprowadzonej *Analizy klinicznej*.³

W oparciu o wyniki włączonych do *Analizy klinicznej*³ randomizowanych badań klinicznych w modelu wykorzystano następujące wyniki zdrowotne:

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

Porównanie z SGLT-2 - populacja chorych leczonych ≥ 2OAD

Dane wejściowe do modelu, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylidu, określono na podstawie wyników w populacji całkowitej z randomizowanego badania klinicznego SUSTAIN 4. W przypadku inhibitorów SGLT-2 (empagliflozyna, kanagliflozyna,

dapagliflozyna) efekt leczenia przyjęto jak dla semaglutylu podawanego podskórnie w dawce 1 mg, po uwzględnieniu różnic wykazanych w metaanalizie sieciowej (patrz *Analiza kliniczna*³).

Dla badania SUSTAIN 4 zidentyfikowano dodatkowo analizę post hoc Capehorn 2020, w której przedstawiono charakterystykę i wyniki zdrowotne dla subpopulacji chorych leczonych semaglutylu po nieskuteczności terapii metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Z uwagi na ocenę porównania semaglutylu z inhibitorami SGLT-2 na podstawie metaanalizy sieciowej Kanteris 2019 uwzględniającej populację całkowitą z badania SUSTAIN 4, w analizie podstawowej przyjęto charakterystykę i wyniki zdrowotne dla populacji całkowitej badania SUSTAIN 4. Subpopulacja chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika została uwzględniona w analizie wrażliwości.

W ramach analizy wrażliwości przyjęto skrajnie niekorzystną skuteczność leczenia semaglutylu (jednocześnie przyjęto wartości działające na niekorzyść SEM podstawie górnej granicy 95%CI z publikacji Aroda 2017¹¹). Efekt leczenia dla inhibitorów SGLT-2 przyjęto analogicznie jak w analizie podstawowej, tj. jak dla semaglutylu dawce 1 mg uwzględniając różnice wykazane w metaanalizie sieciowej.

Dane wejściowe do modelu dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych terapii zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 5. Wyniki porównania semaglutylu i inhibitorów SGLT-2 w populacji chorych leczonych ≥ 20 AD - populacja całkowita.

Średnia \pm SE	SUSTAIN 4*		Katers 2019**		
	SEM 0,5 mg	SEM 1 mg	CANA 100 mg	EMPA 10 mg	DAPA 10 mg
Efekty leczenia (zmiana w stosunku do wartości początkowej)					
HbA _{1c} (%)	■	■	■	■	■
SBP (mmHg)	■	■	■	■	■
DBP (mmHg)	■	■	■	■	■
TC (mg/dl)	■	■	■	■	■
LDL (mg/dl)	■	■	■	■	■
HDL (mg/dl)	■	■	■	■	■
TG (mg/dl)	■	■	■	■	■
BMI (kg/m ²)	■	■	■	■	■
eGFR (mL/min /1,73 m ²)	■	■	■	■	■
Hipoglikemia					
Łagodna hipoglikemia, liczba /100 pacjentolat	■	■	■	■	■
Ciężka hipoglikemia wymagająca opieki medycznej, liczba /100 pacjentolat	■	■	■	■	■
Odsetek nocnych hipoglikemii wśród wszystkich epizodów hipoglikemii łagodnych	■	■	■	■	■

*dane z publikacji Aroda 2017¹¹ uzupełnione danymi dostarczonymi przez Whioskodawcę; **skuteczność leczenia przyjęto jak dla semaglutylu 1 mg, po skorygowaniu o różnice obserwowane w opublikowanej metaanalizie sieciowej Katers 2019.

Tab. 6. Wyniki porównania semaglutynu i inhibitorów SGLT-2 w populacji chorych leczonych ≥ 2 OAD - analiza wrażliwości.

Średnia \pm SE	SUSTAIN 4*		Katers 2019**		
	SEM 0,5 mg, górna granica 95%CI*	SEM 1 mg, górna granica 95%CI*	CANA 100 mg	EMPA 10 mg	DAPA 10 mg
Efekty leczenia (zmiana w stosunku do wartości początkowej)					
HbA _{1c} (%)	■	■	■	■	■
BMI (kg/m ²)	■	■	■	■	■

*dane z publikacji Aroda 2017¹¹ uzupełnione danymi dostarczonymi przez Whioskodawcę ; ** skuteczność leczenia przyjęto jak dla semaglutynu 1 mg, po skorygowaniu o różnice obserwowane w opublikowanej metaanalizie sieciowej Katers 2019.

Tab. 7. Wyniki porównania semaglutylu i inhibitorów SGLT-2 w populacji chorych leczonych ≥20A0 - subpopulacja MET+SUL.

Średnia ± SE	SUSTAIN 4*		Kanters 2019**		
	SEM 0,5 mg	SEM 1 mg	CANA 100 mg	EMPA 10 mg	DAPA 10 mg
Efekty leczenia (zmiana w stosunku do wartości początkowej)					
HbA _{1c} (%)	■	■	■	■	■
SBP (mmHg)	■	■	■	■	■
DBP (mmHg)	■	■	■	■	■
TC (mg/dl)	■	■	■	■	■
LDL (mg/dl)	■	■	■	■	■
HDL (mg/dl)	■	■	■	■	■
TG (mg/dl)	■	■	■	■	■
BMI (kg/m ²)	■	■	■	■	■
eGFR (mL/min /1,73 m ²)	■	■	■	■	■
Hipoglikemia					
Łagodna hipoglikemia, liczba /100 pacjentolat	■	■	■	■	■
Ciężka hipoglikemia wymagająca opieki medycznej, liczba /100 pacjentolat	■	■	■	■	■
Odsetek nocnych hipoglikemii wśród wszystkich epizodów hipoglikemii łagodnych	■	■	■	■	■

*dane z publikacji Capehorn 2020 uzupełnione danymi dla populacji całkowitej; ** skuteczność leczenia przyjęto jak dla semaglutylu 1 mg, po skorygowaniu o różnice obserwowane w opublikowanej metaanalizie sieciowej Kanters 2019.

Porównanie z intensyfikacją leczenia insuliny (dostosowanie insulinoterapii) - populacja chorych leczonych ≥ 10 AD i insuliny bazową

Dane wejściowe do modelu, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylu i intensyfikacji leczenia insuliny (dostosowanie insulinoterapii) w populacji chorych leczonych ≥ 10 AD i insuliny bazową, określono na podstawie wyników z randomizowanego badania klinicznego SUSTAIN 5 i zestawiono w Tab. 8.

W ramach analizy wrażliwości skonstruowano skrajnie niekorzystne dla semaglutylu scenariusze, przyjmując wartości parametrów (redukcję HbA_{1c} oraz redukcję BMI) minimalizujące obserwowane różnice między interwencją a komparatorem (jednocześnie przyjęto wartości działające na niekorzyść SEM i wartości działające na korzyść komparatora, na podstawie wartości dolnej i górnej granicy 95%CI, które oszacowano na podstawie danych z publikacji Rodbard 2018¹⁵) - patrz Tab. 9

Tab. 8. Wyniki porównania skuteczności semaglutylu i intensyfikacji leczenia insuliny (dostosowanie insulinoterapii) w populacji całkowitej chorych z badania SUSTAIN 5.

Średnia \pm SD	SUSTAIN 5*		
	SEM 0,5 mg	SBM 1 mg	Dostosowanie insulinoterapii
Efekty leczenia (zmiana w stosunku do wartości początkowej)**			
HbA _{1c} (%)	■	■	■
SBP (mmHg)	■	■	■
DBP (mmHg)	■	■	■
TC (mmol/L)***	■	■	■
LDL (mmol/L)***	■	■	■
HDL (mmol/L)***	■	■	■
TG (mmol/L)***	■	■	■
BMI (kg/m ²)***	■	■	■
eGFR (mL/min/1,73 m ²)#	■	■	■
Hipoglikemia [^]			
Łagodna hipoglikemia ^{^^} , liczba/100 pacjentolat	■	■	■
Ciężka hipoglikemia wymagająca opieki medycznej ^{^^^} , liczba/100 pacjentolat	■	■	■
Odssetek nocnej hipoglikemii wśród wszystkich epizodów hipoglikemii łagodne j ^{^^}	■	■	■

*dane z publikacji Rodbard 2018¹⁵ uzupełnione danymi dostarczonymi przez Wnioskodawcę ;**dane dla populacji FAS (ang. *full analysis set*) - obejmująca wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej

jedną dawkę leku; analiza „on treatment without rescue medication” - analiza podstawowa w badaniu SUSTAIN 5 uwzględniająca dane zebrane przed rozpoczęciem przyjmowania leczenia ratunkowego lub przedwczesnym przerwaniem leczenia; **zmianę w stosunku do wartości początkowej oszacowano na podstawie stosunku wartości końcowej do wartości początkowej oraz odpowiednich wartości końcowych; SE przyjęto takie jak dla podanych stosunków; #ze względu na brak odpowiednich danych z badania SUSTAIN 5 przyjęto wartości z badania PIONEER 8¹⁶ dla semaglutylu doustnego w porównaniu z placebo (intensyfikacja leczenia insuliną) w populacji zbliżonej do populacji badania SUSTAIN 5 pod kątem wcześniej przyjmowanego leczenia (na podstawie danych Whiskodawcy); ^analiza „on treatment” - zdarzenia pojawiające się w trakcie leczenia (od momentu randomizacji do 42 po otrzymaniu ostatniej dawki); ~przyjęto dane dla hipoglikemii objawowej (udokumentowane objawy) zgodnie z klasyfikacją ADA (*American Diabetes Association*); ^^przyjęto dane dla hipoglikemii ciężkiej zgodnie z klasyfikacją ADA;

Tab. 9. Skuteczność semaglutylu i intensyfikacji leczenia insuliną (dostosowanie insulinoterapii) uwzględniona w analizie wrażliwości.

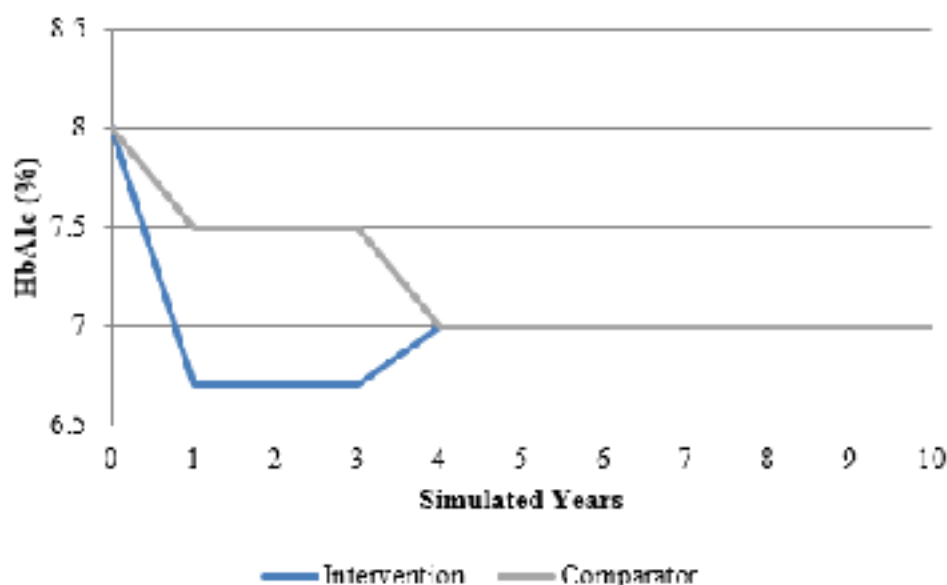
	SEM 0,5 mg, górna granica 95%CI*	SEM 1 mg, górna granica 95%CI*	Dostosowanie insulinoterapii, dolna granica 95%CI*
Efekty leczenia (zmiana w stosunku do wartości początkowej)			
HbA _{1c} (%)	■	■	■
BMI (kg/m ²)	■	■	■

*wartości oszacowane na podstawie danych z publikacji Rodbard 2018¹⁵ na podstawie średniej i błędy standardowego

Intensyfikacja terapii

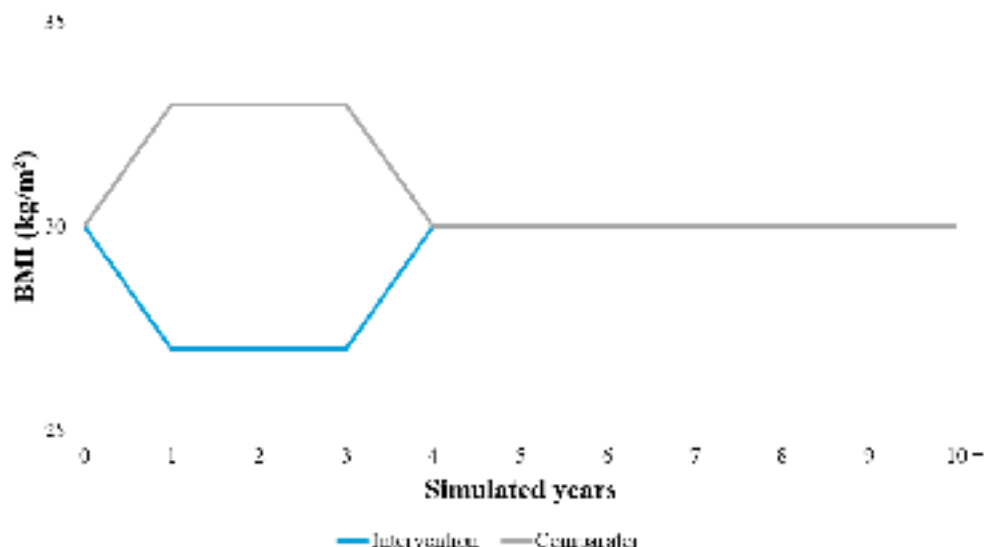
Założono liniową zmianę HbA_{1c} do momentu intensyfikacji terapii. Zmiana leczenia następuje po 3 latach, zgodnie z poprzednią analizą ekonomiczną dla semaglutylu podawanego podskórnie (intensyfikacja insulinoterapii, patrz rozdz. 5). Przyjęto HbA_{1c} na poziomie 7% po zmianie leczenia, zgodnie z poniższym schematem.

Ryc. 1. Zmiana HbA_{1c} w czasie.



Założono, że BMI będzie się utrzymywało na stałym poziomie podczas leczenia semaglutylidem lub komparatorem. W momencie intensyfikacji terapii BMI będzie wracało do wartości początkowej zgodnie z poniższym schematem.

Ryc. 2. Zmiana BMI w czasie.



Przyjęto, zgodnie z wynikami badania UKHSG 2007, że w przypadku intensyfikacji terapii częstości występowania łagodnej hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii wymagającej opieki medycznej wynoszą odpowiednio 408/100 pacjentolat oraz 10/100 pacjentolat.²⁷

8.2.3 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. 8.4.2). Istotna dla jakości życia pacjentów z cukrzyą 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.”

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

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

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywny zestaw użyteczności, który został uwzględniony w analizie ekonomicznej dla dulaglutynu (Trulicity).²³ Przyjęty zestaw użyteczności był spójny z zastosowanym w poprzedniej analizie ekonomicznej dla semaglutynu podawanego podskórnie (Ozempic)[®] oraz z opublikowanym w przeglądzie systematycznym Beaudet 2014²³ - patrz rozdz. 8.4.2.1.

Tab. 10. Wejściowe wartości użyteczności stanów z drzewotnych w modelu.

Zdarzenie/stan	BC	BC - Źródło	SA	SA - Źródło
Cukrzyca typu 2 bez powikłań - <i>U T2 no complications</i>	0,814	CORE Default v.9.0	0,785	CEA Trulicity
Zawał mięśnia sercowego w pierwszym roku - <i>DisU MI event</i>	-0,129	CORE Default v.9.0	-0,055	CEA Trulicity
Zawał mięśnia sercowego w kolejnych latach - <i>U post MI</i>	0,736	CORE Default v.9.0	0,73	CEA Trulicity
Choroba wieńcowa - <i>U argina</i>	0,682	CORE Default v.9.0	0,695	CEA Trulicity
Niewydolność serca - <i>U CHF</i>	0,633	CORE Default v.9.0	0,677	CEA Trulicity
Udar w pierwszym roku - <i>DisU stroke event</i>	-0,181	CORE Default v.9.0	-0,164	CEA Trulicity
Udar w kolejnych latach - <i>U post stroke</i>	0,545	CORE Default v.9.0	0,621	CEA Trulicity
Choroba naczyń obwodowych - <i>U PAD</i>	0,570	CORE Default v.9.0	0,724	CEA Trulicity
Mikroalbuminuria - <i>U MA</i>	0,814	CORE Default v.9.0	0,785	CEA Trulicity
Ciężka proteinuria - <i>U GRP</i>	0,814	CORE Default v.9.0	0,737	CEA Trulicity
Hemodializa - <i>U HD</i>	0,604	CORE Default v.9.0	0,621	CEA Trulicity
Dializa otrzewnowa - <i>U PD</i>	0,612	CORE Default v.9.0	0,581	CEA Trulicity
Przeszczep nerki - <i>U RT</i>	0,750	CORE Default v.9.0	0,762	CEA Trulicity
Retinopatia nieproliferacyjna (BDR) - <i>U BDR, U BDR wrongly treated</i>	0,790	CORE Default v.9.0	0,745	CEA Trulicity
Retinopatia proliferacyjna (PDR) - <i>U PDR laser treated, U PDR no laser</i>	0,790	CORE Default v.9.0	0,715	CEA Trulicity
Obrzęk plamki żółtej - <i>U ME</i>	0,790	CORE Default v.9.0	0,745	CEA Trulicity
Utrata wzroku - <i>U SVL</i>	0,670	CORE Default v.9.0	0,711	CEA Trulicity
Zaćma - <i>U cataract</i>	0,620	CORE Default v.9.0	0,769	CEA Trulicity
Neuropatia - <i>U neuropathy</i>	0,630	CORE Default v.9.0	0,701	CEA Trulicity

Zdarzenie/Stan	BC	BC - Źródło	SA	SA - Źródło
Obserwacja po leczeniu owrzodzenia - <i>U healed ulcer</i>	0,814	CORE Default v.9.0	0,785	CEA Trulicity
Owrzodzenie - <i>U active ulcer</i>	0,750	CORE Default v.9.0	0,615	CEA Trulicity
Amputacja kończyny w pierwszym roku - <i>Dis/ amp event</i>	-0,538	CORE Default v.9.0	-0,28	CEA Trulicity
Amputacja kończyny w kolejnych latach - <i>U post amputation</i>	0,402	CORE Default v.9.0	0,505	CEA Trulicity
Nieciężka hipoglikemia dzienna - <i>Dis/ for NSHE (daytime)</i>	-0,005	CORE Default v.9.0	-0,014	CEA Trulicity
Nieciężka hipoglikemia nocna - <i>Dis/ for NSHE (nocturnal)</i>	-0,007	CORE Default v.9.0	-0,014	CEA Trulicity
Ciężka hipoglikemia dzienna wymagająca pomocy niemedycznej - <i>Dis/ for SHE 1 (daytime)</i>	-0,0183	CORE Default v.9.0	-0,047	CEA Trulicity
Ciężka hipoglikemia nocna wymagająca pomocy niemedycznej - <i>Dis/ for SHE 1 (nocturnal)</i>	-0,0183	CORE Default v.9.0	-0,047	CEA Trulicity
Ciężka hipoglikemia dzienna wymagająca pomocy medycznej - <i>Dis/ for SHE 2 (daytime)</i>	-0,055	CORE Default v.9.0	-0,047	CEA Trulicity
Ciężka hipoglikemia nocna wymagająca pomocy medycznej - <i>Dis/ for SHE 2 (nocturnal)</i>	-0,057	CORE Default v.9.0	-0,047	CEA Trulicity

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

8.2.4 Parametry kosztowe

Poniżej zestawiono podskone dane kosztowe użyte w parametryzacji modelu.

8.2.4.1 Koszty terapii

W ramach kosztów terapii uwzględniono koszty nabycia substancji czynnych (semaglutyd, inhibitorów SGLT-2 i insulin), koszt zakupu doustnych leków przeciwcukrzycowych (tj. leczenia skojarzonego), koszty igieł oraz koszty monitorowania stężenia glukozy we krwi (tj. pasków i lancetów). W analizie pominięto koszt igieł stosowanych w celu podania semaglutylu, które są dołączane w zestawie z lekiem.

Semaglutyd jest podawany raz w tygodniu, co przy pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich daje średnio 52,2 podania leku w ciągu roku (13,04 opakowania leku rocznie niezależnie od stosowanej dawki; tj. 365,25/28 dni). W analizie uwzględniono dawki semaglutylu 1 mg i 0,5 mg. Nie uwzględniono semaglutylu w dawce 0,25 mg, gdyż zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie jest ona dawką podtrzymującą.²⁹ Przyjęte w analizie ekonomicznej wyniki dotyczące skuteczności na podstawie badań SUSTAIN 4 i SUSTAIN 5 uwzględniają jednak początkowe stosowanie semaglutylu w dawce 0,25 mg. Wybiórcza ocena

skuteczności dawki 0,25 mg po 4 tygodniach leczenia nie ma merytorycznego uzasadnienia ani nie jest technicznie możliwa ze względu na brak tak zaprojektowanych badań klinicznych.

Populacja chorych leczonych ≥ 2 OAD

W przypadku porównania z inhibitorami SGLT-2, przyjęto średnią dawkę dobową empagliflozyny na poziomie 10 mg, kanagliflozyny - 100 mg i dapagliflozyny - 10 mg.

W analizie przyjęto, że 100% pacjentów stosuje metforminę i pochodną sulfonilomocznika podczas stosowania semaglutynu lub komparatora (inhibitora SGLT-2). Dawkowanie leków przyjęto na 2 g/d dla MET (DDD wg WHO) i 4 mg/d dla SUL (zgodnie z analizą ekonomiczną dla liraglutynu). Jako pochodną sulfonilomocznika przyjęto gimepiryd, co jest zgodne z analizą dla liraglutynu.

Jako intensyfikację terapii (intensywna insulinoterapia) przyjęto stosowanie insuliny (średnia ważona udziałem w rynku wszystkich preparatów insuliny) w dawce 40 IU (dawka zgodna z DDD dla insuliny wg WHO) w skojarzeniu z metforminą w dawce 2 g/d.

Zużycie pasków i lancetów przyjęto w oparciu o Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.³⁰

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2020 r. chorym stosującym doustne leki przeciwcukrzycowe i/lub analogi GLP zalecany jest raz w tygodniu skrócony profil glikemii (na czczo i po głównych posiłkach), codziennie 1 badanie o różnych porach dnia - średnio 1,4 paska i 1,4 nakłuwacza dziennie. (43,5 pasków i nakłuwaczy miesięcznie).

Dla intensywnej insulinoterapii (intensyfikacja terapii) przyjęto 5 pomiarów stężenia glukozy w ciągu dnia i 3 podania insuliny w ciągu dnia (zużycie 3 igieł dziennie).

Populacja chorych leczonych ≥ 1 OAD i insuliną bazową

Wyjściową średnią dawkę dobową insuliny przyjęto na podstawie wyników badania SUSTAIN 5 w populacji całkowitej na 37,7 IU.

W analizie przyjęto, że zmiana dawkowania insuliny podczas stosowania semaglutynu w dawce 1 mg będzie polegała na redukcji średniej dawki insuliny o 5,9 IU względem wartości wyjściowej, podczas stosowania semaglutynu w dawce 0,5 mg - redukcji średniej dawki insuliny o 3,9 IU względem wartości wyjściowej, natomiast w ramach dostosowania insulinoterapii redukcji średniej dawki insuliny o 1,4 IU względem wartości wyjściowej (zgodnie z wynikami badania SUSTAIN 5).¹³ W związku z tym dawkę insuliny dodanej do semaglutynu 1 mg przyjęto na 31,8 IU, dodanej do semaglutynu 0,5 mg - na 33,8 IU, natomiast dawkę insuliny stosowanej w ramach dostosowania insulinoterapii przyjęto na 36,3 IU.

W analizie wrażliwości przyjęto redukcję dawki insuliny dla semaglutynu podawanego podskórnym na podstawie badania klinicznego dla semaglutynu podawanego doustnie PIONEER 8 (dane z 52 tyg. obserwacji).³¹ Przyjęto redukcję o 17 IU dla semaglutynu 1 mg oraz o 16 IU dla semaglutynu 0,5 mg.

Z uwagi na stosowanie w badaniu SUSTAIN 5 insuliny bazowej (insulina NPH i długodziałające analogi insuliny), w analizie przyjęto średnią dawkę ważoną udziałem w rynku insuliny NPH i długodziałających analogów insuliny.

Zużycie igieł służących do podawania insuliny bazowej przyjęto na poziomie 1 szt. dziennie (podanie insuliny raz dziennie).

Zużycie pasków i lancetów przyjęto w oparciu o Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.³⁰

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2020 r.³² w przypadku chorych leczonych stałymi dawkami insuliny zalecane są 1-2 pomiary glikemii codziennie, raz w tygodniu skrócony profil glikemii (4 pomiary: na czczo i po głównych posiłkach) oraz raz w miesiącu pełny profil glikemii (8 pomiarów: na czczo, przed każdym głównym posiłkiem, 2 godziny po każdym głównym posiłku, przed snem). Chorzy leczeni insuliną zużywają średnio 2 paski i 2 nakłuwacze dziennie (60,5 pasków i nakłuwaczy miesięcznie).

W analizie przyjęto, że 100% pacjentów stosuje metforminę podczas stosowania semaglutynu lub podczas dostosowania insulinoterapii). Dawkowanie metforminy przyjęto na 2 g/d (DDD wg WHO).

Jako intensyfikację terapii (intensywna insulinoterapia) przyjęto stosowanie insuliny (średnia ważona udziałem w rynku wszystkich preparatów insuliny) w dawce 40 IU w skojarzeniu z metforminą w dawce 2 g/d.

Dla intensyfikacji terapii przyjęto 5 pomiarów stężenia glukozy w ciągu dnia i 3 podania insuliny w ciągu dnia (zużycie 3 igieł dziennie).

Koszt semaglutynu oszacowano w oparciu o dane Wnioskodawcy (patrz rozdz. 2). Koszty leków refundowanych w cukrzycy - insuliny NPH, długodziałających analogów insuliny i pozostałych preparatów insuliny, oraz metforminy i glimepirydu, a także koszty pasków do oznaczania glukozy we krwi przyjęto w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r.⁴ jako średnią ważoną udziałem preparatów oszacowaną w oparciu o liczbę sprzedanych opakowań w grudniu 2019 (najnowsze dane sprzedażowe NFZ).¹⁹

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

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

Substancja	PDD	Koszt NFZ, PLN/PDD	Koszt NFZ i pacjenta, PLN/PDD	Koszt NFZ, PLN/rok	Koszt NFZ i pacjenta, PLN/rok
insulina bazowa - SEM 0,5 mg + MET	33,8 IU	2,22	3,04	811,20	1 109,14
insulina bazowa - MET	36,3 IU	2,39	3,26	871,19	1 191,18
INS*	40 IU	2,55	3,23	929,59	1 178,55
paski - OAD + insulina	2,0	1,06	1,53	387,84	559,70
nakłuwacze - OAD + insulina	2,0	0,00	0,64	0,00	232,23
igły - insulina bazowa	1	0,00	0,56	0,00	205,98
paski - INS*	5	3,49	3,85	1 276,27	1 407,31
nakłuwacze - INS*	5	0,00	1,60	0,00	583,92
igły - INS*	3	0,00	1,69	0,00	617,95

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

Koszty roczne dla semaglutylu i pozostałych terapii (w tym dla insulin stosowanych w ramach intensyfikacji terapii po 3 latach leczenia jedną z analizowanych terapii) uwzględnione w modelu (tj. łączne koszty zakupu leków i igieł, koszty pasków i nakłuwaczy oraz leczenia skojarzonego) zebrano w Tab. 12. Koszty intensyfikacji terapii dla wszystkich analizowanych ramion są jednakowe (koszt insulin stosowanych w dawce 40 IU na dzień zgodnie z DDD wg WHO, w skojarzeniu z metforminą w dawce 2 g/d, włącznie z kosztami igieł, pasków i nakłuwaczy).

Tab. 12. Roczny koszt semaglutylu, komparatora i intensywnej insulinoterapii wraz z leczeniem skojarzonym, igłami oraz paskami i nakłuwaczami do oznaczenia stężenia glukozy we krwi (PLN).

Lek	Skojarzenie	Koszt NFZ, PLN/rok	Koszt NFZ i pacjenta, PLN/rok
Porównanie SEM vs SGLT-2 - terapia dodana do MET+SUL			
SEM 1 mg	+ MET + SUL + paski i nakłuwacze	■	■
SEM 0,5 mg	+ MET + SUL + paski i nakłuwacze	■	■
CANA 100 mg	+ MET + SUL + paski i nakłuwacze	2 032,29	3 276,82
EMPA 10 mg	+ MET + SUL + paski i nakłuwacze	2 032,20	3 247,72
DAPA 10 mg	+ MET + SUL + paski i nakłuwacze	2 032,29	3 194,03
INS* 40 IU/d	+ paski i nakłuwacze + igły	2 330,09	4 020,35
Porównanie SEM vs dostosowanie insulinoterapii - terapia dodana do MET+INS			
SEM 1 mg	+ MET + INS 31,8 IU + paski i nakłuwacze + igły	■	■
SEM 0,5 mg	+ MET + INS 33,8 IU + paski i nakłuwacze + igły	■	■
INS 36,3 IU	+ MET + paski i nakłuwacze + igły	1 383,26	2 421,72
INS* 40 IU	+ MET + paski i nakłuwacze + igły	2 330,09	4 020,35

Koszt roczny leczenia.

* intensywne insulinoterapie podawane po 3 latach leczenia semaglutylem lub komparatorem, koszt taki sam dla każdego ramienia.

8.2.4.2 Koszty leczenia powikłań

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

Analogicznie jak w poprzednim wniosku dla semaglutylu podawanego podskórnie (Ozempic®), w analizie podstawowej koszty leczenia powikłań przyjęto zgodnie z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej dla liraglutylu (Victoza®),¹⁷ w ramach której dane dotyczące zużycia zasobów medycznych, zostały zebrane podczas pogłębionych wywiadów z ekspertami klinicznym i 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 Zdrowia³³ - wyceny punktowe przyjęto zgodnie z Informatorem o umowach NFZ.³⁴ Szczegółowy opis procesu zbierania danych kosztowych i ich źródeł, kategorii uwzględnionych kosztów, ich zużycia oraz kosztów jednostkowych przedstawiono w osobnym dokumencie - *Polskie dane kosztowe*.³⁵

W analizie wrażliwości koszty leczenia powikłań cukrzycowych i pozostałe koszty uwzględnione w modelu ekonomicznym oszacowano zgodnie z analizą weryfikacyjną dla dulaglutylu (Trulicity®), jako średnia arytmetyczna kosztów uwzględnionych w analizach ekonomicznych dla leków stosowanych w cukrzycy typu 2, opartych na modelu CORE (na podstawie opublikowanych analiz ekonomicznych/Analiz Weryfikacyjnych AOTMiT dla leków Lantus® 2014,³⁶ Levemir® 2014,³⁷ Invokana® 2014³⁸), analogicznie jak w poprzednim wniosku refundacyjnym dla semaglutylu podawanego podskórnie (Ozempic®).

Przyjęto, że dane kosztowe uwzględnione w poprzednim wniosku refundacyjnym dla semaglutylu podawanego podskórnie (Ozempic®) są aktualne na 2017 rok. Biorąc pod uwagę inflację cen od 2017 r., w niniejszej analizie przyjęto koszty leczenia powikłań cukrzycowych zwiększone o współczynniki inflacji w kolejnych latach (2017-2019; na podstawie danych GUS^{39,40,41}).

Tab. 13. Łączny koszt leczenia powikłań cukrzycowych.

Kategoria kosztu	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
	NFZ, PLN	NFZ+pacjent, PLN	NFZ, PLN	NFZ+pacjent, PLN
Koszty postępowania z pacjentem - koszty roczne				
Statyny - <i>Statins</i>	■	■	73,80	176,67
Aspiryna - <i>Aspirin</i>	■	■	0,00	101,15
Inhibitory konwertazy angiotensyny - <i>ACE inhibitors</i>	■	■	29,39	93,86
Badania przesiewowe w kierunku mikroalbuminurii - <i>Screening for Microalbuminuria</i>	■	■	34,72	34,72

Kategoria kosztu	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
	NFZ, PLN	NFZ+pacjent, PLN	NFZ, PLN	NFZ+pacjent, PLN
Badania przesiewowe w kierunku proteинуri - <i>Screening for Gross Proteinuria</i>	■	■	69,45	69,45
Przerwanie leczenia inhibitorami konwertazy angiotensynowej z powodu DN - <i>Stopping ACEs due to SE's</i>	■	■	67,18	131,76
Badania przesiewowe w kierunku chorób oczu - <i>Eye screening</i>	■	■	34,72	34,72
Badania przesiewowe w kierunku stopy cukrzycowej - <i>Foot screening program</i>	■	■	34,72	34,72
Niestandardowe leczenie owrzodzenia - <i>Non-standard ulcer treatment (eg. Regranex)</i>	■	■	0,00	0,00
Powikłania sercowo-naczyniowe - <i>DIRECT COSTS CVD COMPLICATIONS</i>				
Zawał w pierwszym roku - <i>c MI 1st year</i>	■	■	13 303,13	13 407,56
Zawał w kolejnych latach - <i>c MI 2nd+ years</i>	■	■	2 910,00	3 014,44
Choroba wieńcowa w pierwszym roku - <i>c angina 1st year</i>	■	■	1 270,23	1 320,70
Choroba wieńcowa w kolejnych latach - <i>c angina 2nd+ years</i>	■	■	1 270,23	1 320,70
Niewydolność serca w pierwszym roku - <i>c CHF 1st year</i>	■	■	7 359,68	7 371,26
Niewydolność serca w kolejnych latach - <i>c CHF 2nd+ years</i>	■	■	7 359,68	7 371,26
Udar w pierwszym roku - <i>c stroke 1st year</i>	■	■	15 622,38	15 638,33
Udar w kolejnych latach - <i>c stroke 2nd+ years</i>	■	■	604,17	620,13
Zgon w ciągu 30 dni od udaru - <i>c stroke death within 30 days</i>	■	■	4 014,67	4 014,67
Choroba naczyń obwodowych w pierwszym roku - <i>c PVD 1st year</i>	■	■	630,01	645,12
Choroba naczyń obwodowych w kolejnych latach - <i>c PVD 2nd+ years</i>	■	■	630,01	645,12
Powikłania związane z nerkami - <i>DIRECT COSTS RENAL COMPLICATIONS</i>				
Hemodializa w pierwszym roku - <i>HD costs 1st year</i>	■	■	74 537,89	74 537,89
Hemodializa w kolejnych latach - <i>annual costs HD 2+ years</i>	■	■	71 767,02	71 767,02
Dializa otrzewnowa w pierwszym roku - <i>PD costs 1st year</i>	■	■	90 623,52	90 623,52
Dializa otrzewnowa w kolejnych latach - <i>annual costs PD 2+ years</i>	■	■	87 852,65	87 852,65

Kategoria kosztu	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
	NFZ, PLN	NFZ+pacjent, PLN	NFZ, PLN	NFZ+pacjent, PLN
Przeszczep nerki w pierwszym roku - <i>RT costs 1st year</i>	██████	██████	63 116,04	63 411,00
Przeszczep nerki w kolejnych latach - <i>annual costs RT 2+ years</i>	██████	██████	14 262,59	14 574,45
Ostre powikłania - <i>DIRECT COSTS ACUTE EVENTS</i> , koszt epizodu				
Łagodna hipoglikemia - <i>c NSHE</i>	████	████	0,00	0,00
Ciężka hipoglikemia wymagająca pomocy niemedycznej - <i>c SHE 1</i>	████	████	0,00	0,00
Ciężka hipoglikemia wymagająca pomocy medycznej - <i>c SHE 2</i>	██████	██████	371,31	374,61
Kwasica ketonowa - <i>c keto event</i>	██████	██████	2 625,86	2 625,86
Kwasica mleczanowa - <i>c lactic acid event</i>	██████	██████	2 625,86	2 625,86
Obrzęk - <i>c edema onset (adv.ev.)</i>	██████	██████	0,00	0,00
Obrzęk - obserwacja - <i>c edema follow up (adv.ev.)</i>	██████	██████	0,00	0,00
Powikłania związane z narządem wzroku - <i>DIRECT COSTS EYE DISEASE</i>				
Laseroterapia - <i>c laser treatment</i>	██████	██████	1 951,04	1 951,04
Operacja zaćmy - <i>c cataract operation</i>	██████	██████	3 054,68	3 058,37
Obserwacja po leczeniu zaćmy - <i>c following cataract operation</i>	██████	██████	69,45	69,45
Utrata wzroku w pierwszym roku - <i>c blindness - year of onset</i>	██████	██████	2 861,00	2 861,00
Utrata wzroku w kolejnych latach - <i>c blindness - following years</i>	██████	██████	184,32	184,32
Neuropatia, owrzodzenie, amputacja - <i>DIRECT COSTS NEUROP/FOOT ULCER/AMP</i>				
Neuropatia w pierwszym roku - <i>c neurop 1st year</i>	██████	██████	1 171,06	1 207,90
Neuropatia w kolejnych latach - <i>c neurop 2nd+ years</i>	██████	██████	724,54	761,36
Amputacja kończyny bez protezowania - <i>c amputation (event based)</i>	██████	██████	9 174,10	9 174,10
Amputacja kończyny z protezą - <i>c amputation Prosthesis (event based)</i>	██████	██████	12 566,67	12 566,67
Leczenie zgorzeli - <i>c gangrene treatment</i>	██████	██████	4 989,50	5 006,76
Obserwacja po leczeniu owrzodzenia - <i>c after healed ulcer</i>	██████	██████	36,55	36,55
Leczenie zakażonego owrzodzenia - <i>c infected ulcer</i>	██████	██████	2 930,32	3 050,17
Leczenie niezakażonego owrzodzenia - <i>c standard uninfected ulcer</i>	██████	██████	88,77	88,77

Kategoria kosztu	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
	NFZ, PLN	NFZ+pacjent, PLN	NFZ, PLN	NFZ+pacjent, PLN
Obserwacja po leczeniu owrzodzenia i amputacji - <i>healed ulcer history of amputation</i>	■	■	294,25	294,25

8.2.5 Inne postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy

W analizie podstawowej inne postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy (tzw. *other management*) przyjęto zgodnie z domyślnymi wartościami modelu CORE (*CORE default*; wartości spójne z przyjętymi w analizie ekonomicznej dla dulaglutylu²³). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono inne postępowanie medyczne zgodnie z przyjętym w analizie ekonomicznej dla liraglutylu.¹⁷ To samo podejście zastosowano w poprzedniej analizie ekonomicznej dla semaglutylidu podawanego podskórnie (Ozempic).¹⁶

W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyte w modelu.

Źródła danych wykorzystanych w analizie podstawowej (*CORE default*) przedstawiono szczegółowo w aneksie. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono inne postępowanie medyczne zgodnie z przyjętym w analizie ekonomicznej dla liraglutylu, w której wartości te zostały oszacowane w oparciu o nieopublikowane dane z badania DEPAC i skonsultowane z ekspertami, którzy uczestniczyli w badaniu kosztowym (CEA Victoza).¹⁷

Tab. 14. Inne postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy (*other management*).

Kategoria parametrów	Analiza podstawowa (CORE default)	Analiza wrażliwości (CEA Victoza ¹⁷)
Leczenie towarzyszące		
Odsetek chorych stosujących kwas acetylosalicylowy w prewencji pierwotnej - <i>Prop 1^o prevention ASP</i>	0,456	■
Odsetek chorych stosujących kwas acetylosalicylowy w prewencji wtórnej - <i>Prop 2^o prevention ASP</i>	0,755	■
Odsetek chorych stosujących statyny w prewencji pierwotnej - <i>Prop 1^o prevention Statins</i>	0,450	■
Odsetek chorych stosujących statyny w prewencji wtórnej - <i>Prop 2^o prevention Statins</i>	0,878	■
Odsetek chorych stosujących inhibitory konwertazy angiotensyny w prewencji pierwotnej - <i>Prop 1^o prevention ACE-I</i>	0,500	■
Odsetek chorych stosujących inhibitory konwertazy angiotensyny w prewencji wtórnej - <i>Prop 2^o prevention ACE-I</i>	0,708	■
Diagnostyka		

Kategoria parametrów	Analiza podstawowa (CORE default)	Analiza wrażliwości (CEA Victoza®) ¹⁷
Odsetek chorych uczestniczących w programie prewencji owrzodzenia stóp - <i>Prop on foot ulcer prevention program</i>	0,683	■
Odsetek chorych poddawanych diagnostyce choroób oczu - <i>Prop screened eye disease</i>	1,000	■
Odsetek chorych poddawanych diagnostyce nefropatii - <i>Prop screened for renal disease</i>	1,000	■
Odsetek chorych otrzymujących intensywną insulinoterapię po zawale mięśnia sercowego - <i>Prop receiving intensive insulin after MI</i>	0,877	■
Odsetek chorych z dodatkowym leczeniem owrzodzenia - <i>Prop treated with extra ulcer treatment</i>	0,570	■
Odsetek chorych badanych pod kątem depresji, bez powikłań - <i>Prop screened for depression - no complications</i>	0,830	■
Odsetek chorych badanych pod kątem depresji, z powikłaniami - <i>Prop screened for depression - complications</i>	0,830	■
Inne parametry		
Zmniejszenie zachorowalności na owrzodzenia stóp po zastosowaniu programu prewencji - <i>Reduction in incidence FU with Prev Program</i>	0,310	■
Poprawa leczenia owrzodzeń po zastosowaniu dodatkowego leczenia - <i>Improvement in ulcer healing rate with extra ulcer treatment</i>	1,390	■
Zmniejszenie częstości amputacji po zastosowaniu programu prewencji - <i>Reduction in amputation rate with footcare</i>	0,340	■
Czułość testu diagnostycznego retinopatii - <i>Sensitivity eye screening</i>	0,920	■
Swoistość testu diagnostycznego retinopatii - <i>Specificity eye screening</i>	0,960	■
Czułość testu diagnostycznego na obecność GRP - <i>Sensitivity GPR screening</i>	0,830	■
Czułość testu diagnostycznego na obecność mikroalbuminurii - <i>Sensitivity MAU screening</i>	0,830	■
Swoistość testu diagnostycznego na obecność mikroalbuminurii - <i>Specificity renal screening</i>	0,960	■

8.3 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”.¹⁴

W związku z powyższym oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji,¹⁵ 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.

Zróznicowanie stopy dyskontowej dla kosztów i wyników zdrowotnych jest uzasadnione głównie ze względu na wzrastające oczekiwania społeczne odnośnie do pozostawiania w dobrym zdrowiu oraz zmienną w czasie skłonność do płacenia za wyniki zdrowotne.¹⁵

8.4 Walidacja modelu

Szczegółowy proces walidacji modelu CORE został opisany w publikacji Palmer 2004.⁹ Aby zbadać możliwość wystąpienia błędów programowych w modelu oraz zidentyfikować i poprawić te błędy, niezależni badacze zaprogramowali i przeprowadzili symulację każdego submodelu w dwóch różnych językach programowania. W celu walidacji modelu wykonano również serię 66 symulacji z wykorzystaniem parametrów zewnętrznych i zmodyfikowanych wewnętrznych. Pod uwagę wzięto szeroki zakres powikłań i punktów końcowych (amputacja, zawał serca, hipoglikemia, kwasica ketonowa, obrzęk płanki 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: DCCT⁴² i UKPDS⁴³ oraz ASPEN,⁴⁴ VADT⁴⁴, ADVANCE⁴⁵, ACCORD,^{46,47} ADDITION-Europe,⁴⁸ ASCOT,⁴⁹ CARDS,⁵⁰ DCCT/EDIC,⁵¹ UKPDS 90.⁵² 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).⁵³

Wstępne wyniki ponownej walidacji zamieszczono w abstrakcie konferencyjnym (*72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association, Philadelphia, June 2012*).⁵⁴ 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).⁵³ Proces ponownej walidacji i jej wyniki - dla 112 symulacji, stratyfikowane ze względu na długość okresu obserwacji w badaniach - został szczegółowo opisany w publikacji McEwan 2014.⁵⁵

Podsumowanie uzyskanych współczynników R^2 w ramach przeprowadzonych walidacji w 2004 i 2013 r. udostępnione na stronie *CORE Diabetes Model* zebrano w poniższej tabeli.⁵⁶

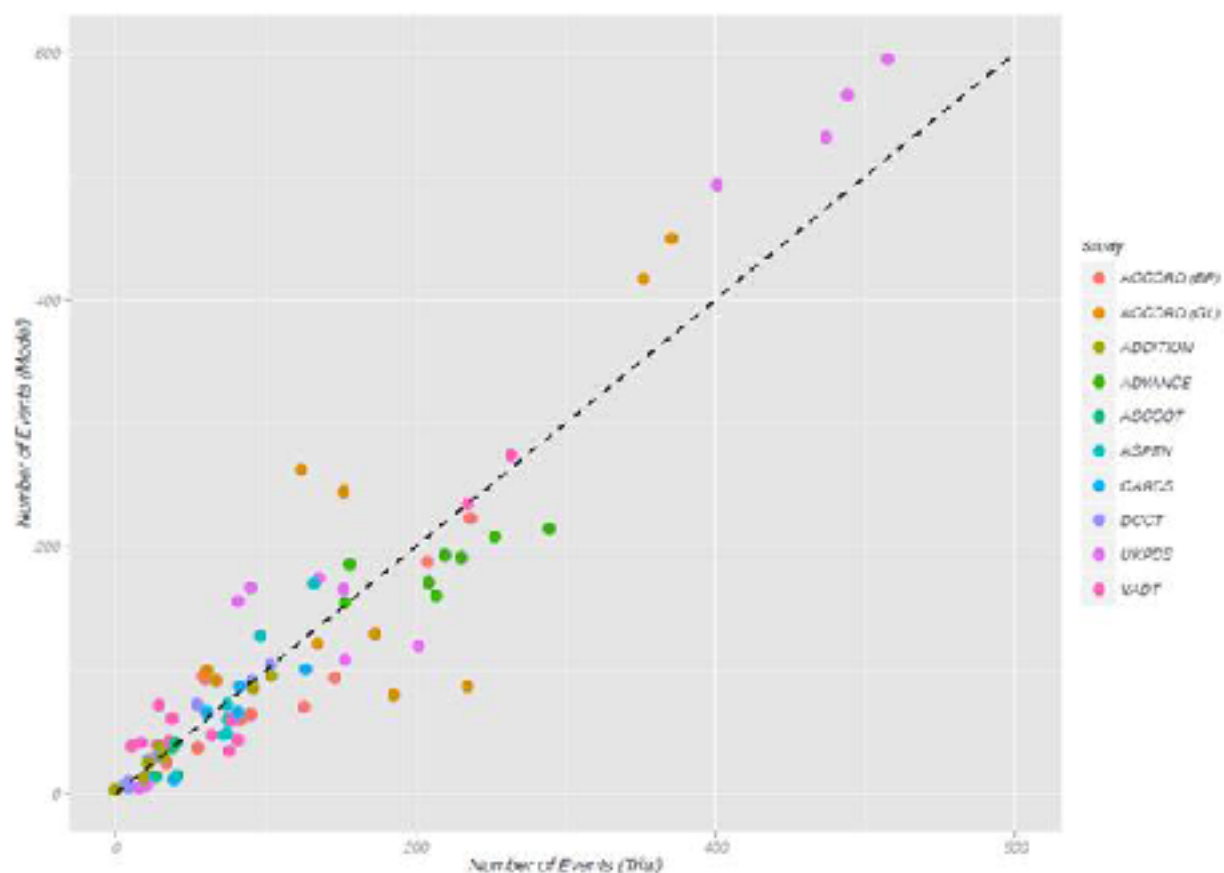
W ramach analizy konwergencji modelu przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania semaglutylidu w cukrzycy typu 2 - wyniki przeglądu patrz rozdz. 8.4.1.

Tab. 15. Współczynniki R² w ramach przeprowadzonych walidacji w 2004 i 2013 r.

Walidacja	Cukrzyca łącznie	Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 2
2013 - 112 symulacji			
wszystkie walidacje	0,90		
walidacje zewnętrzne < 15 lat		0,90	0,88
walidacje zewnętrzne ≥ 15 lat		0,72	0,92
2004 - 66 symulacji			
wszystkie walidacje	0,92		
wszystkie walidacje wewnętrzne	0,96		
wszystkie walidacje zewnętrzne	0,90		
specyficzne dla typu cukrzycy		0,98	0,89

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

Ryc. 2. Wykres rozrzutu wyników obserwowanych vs przewidywane w modelu we wszystkich symulacjach walidacyjnych zewnętrznych (współczynnik R²=0,90).



8.4.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności dla semaglutynu w porównaniu z inhibitorami SGLT-2 w populacji chorych z cukrzyą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonylomocznika lub w porównaniu z intensyfikacją leczenia insuliną (dostosowanie insulinoterapii) w populacji chorych z cukrzyą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej insuliną i metforminą;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności lub analizy kosztów-użyteczności dla semaglutynu w porównaniu z komparatorami w odpowiednich populacjach chorych z cukrzyą typu 2;
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski, angielski, niemiecki lub francuski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. **Do 29 maja 2020 r. nie zidentyfikowano analiz spełniających kryteria włączenia do przeglądu.**

8.4.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

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

Strategię i wyniki wyszukiwania przedstawiono w analizie ekonomicznej **Aestimo** dla insuliny detemir w rozdz. 1.3.8.3.1 (zestawienie użyteczności raportowanych we włączonych badaniach patrz Tabela 19 na str. 59 raportu Aestimo).⁹⁷ W ramach przeprowadzonego przeglądu włączono 53 analizy użyteczności stanów zdrowotnych. W większości odnalezionych publikacji użyteczności dla stanów zdrowotnych związanych z cukrzyą typu 2 oraz z towarzyszącymi progresji choroby powikłaniami zaczerpnięto z brytyjskiego badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS). Zakres użyteczności dla analizowanych parametrów wyniósł:

- cukrzyca bez powikłań: 0,503 (EQ5D, kobiety ≥ 65 r.ż.) do 0,94 (EQ5D);

- choroba niedokrwienność 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. 10).

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).³⁷

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 59 badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia spełniających kryteria niniejszego przeglądu.

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

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

Dane w odnalezionych badaniach klinicznych nie obejmują wartości użyteczności dla wszystkich stanów/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 (m. in. EQ-5D, EQ-5D-3L, TTO, SG). Większość z odnalezionych publikacji stanowi opracowania wtórne, głównie analizy ekonomiczne.

W niniejszej analizie wartości użyteczności przypisano w oparciu o dane domyślne z wersji 9.0 modelu, jako najbardziej wiarygodne wyniki, dające możliwość pracy na jednolitym modelu dla różnych porównań. Domyślne wartości użyteczności w modelu CORE zostały wyznaczone na podstawie przeglądu opublikowanej literatury i są aktualizowane wraz z pojawieniem się nowych danych. Wartości te są w większości spójne z oszacowaniami zidentyfikowanymi w ramach wykonanego przeglądu systematycznego. Istotna dla jakości życia pacjentów z cukrzycą utrata użyteczności związana z hipoglikemią zawiera się pomiędzy skrajnymi oszacowaniami odnalezionymi w ramach przeglądu.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; wersja 3.0): „Przygotowując analizę użyteczności kosztów, należy myśleć w kategoriach zestawów użyteczności (otrzymanych tą samą metodą, jeśli to tylko możliwe - pochodzących z jednego badania, dobrze dopasowanych do stanów zdrowia wyróżnionych w modelu i charakterystyki analizowanej populacji). [...] Strategia oparta na źródłach wtórnych i wartościach użyteczności stanów zdrowia uzyskanych metodami pośrednimi stanowi preferowane podejście do wyszukiwania wartości użyteczności do modelu ekonomicznego.”

W związku z powyższym, przypisanie wartości użyteczności w oparciu o dane domyślne z wersji modelu 9.0, wydaje się być prawidłowe.

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

Badanie	Arver 2014 ³³	Borisenko 2015 ³⁹	Brennan 2015 (SR) ³⁰	Campbell 2015 ³¹	Charokopou 2015 ³²	Ericsson 2017 ³³	Evans 2014 ³⁴	Evans 2017 ³³
Źródło / metoda pomiaru	wtóme	wtóme (EQ-5D)	wtóme	wtóme	wtóme	wtóme	wtóme (TTO)	wtóme
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	dekrement: -0,121	-	-	0,9	-	-	-	-
Zawład mięśnia sercowego w pierwszym/kolejnym roku	-0,064/-0,032	-0,0626 / -0,0368**	-0,0110 (≤1 rok, EQ-5D) / -0,008 (rok 2+, EQ-5d) do -0,226 (HUI3)#	-	-0,055	-0,022	-	-
Choroba wieńcowa	-0,067/-0,044	-0,0854	-	0,8 / 0,92 (CHD)##	-0,090 (IHD)	-0,052	-	-
Niewydolność serca	-	-0,1167	-	-	-0,108	-0,082	-	-
Udar mózgu w pierwszym/kolejnym roku	-0,191/-0,181	-0,1171 / -0,0349**	-0,034 (EQ-5D) do -0,226 (HUI3) #	0,63 / 0,65##	-0,164	-0,111	-	-
Choroba naczyń obwodowych	-	-0,0409	-	-	-	-0,061	-	-
Mikroalbuminuria / ciężka proteinuria	-	-	-	-	-	0,000	-	-
Hemodializa / dializa otrzewnowa	-	-	-	-	-	-	-	-
Przeszczep nerki	-	-	-	-	-0,263 (ESRD)	-0,175 (choroba nerek)	-	-
Retinopatia nieproliferacyjna / proliferacyjna	-	-	-	-	-	-0,012 / -0,012	-	-
Obrzęk plamki żółtej	-	-	-	-	-	-0,012	-	-
Utrata wzroku	-	-	-	-	-0,074	-0,057 (ciężkie zaburzenia widzenia)	-	-
Zaćma	-	-	-	-	-	-	-	-
Neuropatia	-	-	-	-	-	-0,084	-	-

Badanie	Arver 2014 ³³	Borisenko 2015 ³⁹	Brennan 2015 (SR) ³⁰	Campbell 2015 ³¹	Charokopou 2015 ³²	Ericsson 2017 ³³	Evans 2014 ³⁴	Evans 2017 ³³
Owrzodzenie aktywne/obserwacja po leczeniu owrzodzenia	-	-	-	-	-	-	-	-
Amputacja kończyny w pierwszym/kolejnym roku	-	-	-	-	-0,280	-0,272	-	-
Hipoglikemia ciężka	-	-	-	-	-	-	-0,0565	-0,0565
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-	-	-	-	-0,042	-	-0,0041 / -0,0067 [#]	-0,0041 do -0,0067
Po obrzęku	-	-	-	-	-	-	-	-
Depresja nieleczone/leczona	-0,151 [*]	-	-	-	-	-	-	-
BMI +1/-1	-	-	-	-	-0,0472/+0,0171	-0,006 /-0,021	-	-

CHD/IHD - niedokrwienne choroby serca; ESRD - schyłkowa niewydolność nerek; SR - przegląd systematyczny (ang. *systematic review*); * ciężka depresja (w remisji); ** ostry stan /po wystąpieniu danego stanu; # w przypadku analiz ekonomicznych: dla M 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; ^o dzienna/nocna.

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

Badanie	Haalen 2014 ³³	Hayes 2016 ³⁷	Kiadalini 2014 ³⁸	Lane 2014 ³⁹	Morales 2015 ⁴⁰	Neumann 2014 ⁴¹	Pan 2016 ⁴²	Perez 2015 ⁴³
Źródło/metoda pomiaru	wtóme	EQ-5D-3L	wtóme	TTO	wtóme	HUIW	EQ-5D-5L	wtóme
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	-	0,82	0,817	-	-	0,738	0,876 (również z powikłaniami)	0,814
Zawał 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 plamki żółtej	-	-	-	-	-	-	-	0,794 (- 0,020*)
Utrata wzroku	-0,074/ -0,074	-0,083	-0,057	-	-	-	-	0,734 (- 0,080*)

Semaglutyd (0zem pią⁶) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2

Badanie	Haalen 2014 ³³	Hayes 2016 ³⁷	Kiadalini 2014 ³⁸	Lane 2014 ³⁹	Morales 2015 ²⁰	Neumann 2014 ²¹	Pan 2016 ²²	Perez 2015 ²³
Zaćma	-	-	-	-	-	-	-	0,794 (-0,020*)
Neuropatia	-	-	-0,084	-	-	-	-0,057	0,624 (-0,190*)
Owrzodzenie aktywne/obserwacja po leczeniu owrzodzenia	-	-	-	-	-	-	-	0,600 (-0,214*)/0,814 (-0*)**
Amputacja kończyny w pierwszym/kolejnym roku	-0,280/-0,280	-0,122	-0,272	-	-	-	-	-0,109/0,680 (-0,134*)
Hipoglikemia ciężka	-0,047	-	-0,053	-	-	-	-	-
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-0,0142	-	-0,005	-	-0,0054	-	-	-
Po obrzęku	-	-	-	-	-	-	-	-
Depresja nieleczone/leczona	-	-	-	-	-	-	-	-
BMI +1/-1	-0,0472/+0,0171	-	-0,006	-0,0472/+0,0171	-0,0100	-	-	-0,0061

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

Tab. 18. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd2.

Badanie	Srubar 2014 ²⁴	Steen Carlsson 2014 ²⁵	Tao 2015 ²⁶	Valentine 2015 ²⁷	Viatro 2014 ²⁸	Wu 2017 ²⁹
Źródło / metoda pomiaru	EQ-5D	wtóme	wtóme	wtóme	wtóme	wtóme
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	-	-	dekrement: -0,220	-	0,780	-
Zawót 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 proteiuria	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 plamki 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	-	-	-	-	-	-

5. Hemoglobina (0,2em pi²) w laseru dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2

Badanie	Scribat 2014 ⁷⁴	Steen Carlsson 2014 ⁷⁵	Tao 2015 ⁷⁶	Valentine 2015 ⁷⁷	Vitalo 2014 ⁷⁸	Wu 2017 ⁷⁹
BW +1/-1	-	-0,006	-	-0,0061	-0,005	-

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

Tab. 19. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd3.

Badanie	Bidonde 2017 ³⁰	Bair 2018 ³¹	Briggs 2017 ³²	Cvetanovic 2017 ³³	Dempsey 2018 ³⁴	Drummond 2018 ³⁵	Ericsson 2018 ³⁶	Gi 2017 ³⁷
Źródło/metoda pomiaru	EQ-5D	wtóme	EQ-5D	EQ-5D	wtóme	wtóme	wtóme	wtóme
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	0,785	0,785	0,776	0,87	-	-	0,817	-
Zawał mięśnia sercowego w pierwszym/kolejnym roku	-	-	-0,051	-	-	-	-0,022	-0,055
Choroba wieńcowa	-	-	-	-	-	-	-0,052	-0,09
Niewydolność serca	-	-	-0,065	-	-	-	-0,062	-0,108
Udar mózgu w pierwszym/kolejnym roku	-	-	-0,111	-	-	-	-0,111	-0,164
Choroba naczyń obwodowych	-	-	-	-	-	-	-0,061	-
Mikroalbuminuria/ciężka proteinuria	-	-	-	-	-	-	0,000/-0,048	-
Hemodializa/dializa otrzewnowa	-	-	-	-	-	-	-	-
Przeszczep nerki	-	-	-	-	-	-	-	-
Retinopatia nieproliferacyjna/proliferacyjna	-	-	-	-	-	-	-0,012/-0,012	-
Obrzęk plamki żółtej	-	-	-	-	-	-	-0,012	-
Utrata wzroku	-	-	-	-	-	-	-0,057	-0,074
Zaćma	-	-	-	-	-	-	-	-
Neuropatia	-	-	-	-	-	-	-0,064	-
Owrzodzenie aktywne/obserwacja po leczeniu owrzodzenia	-	-	-	-	-	-	-	-0,059
Amputacja kończyny w pierwszym/kolejnym roku	-	-	-	-	-	-	-0,272	-
Hipoglikemia ciężka	-	-0,012	-0,019	-	-0,055	-0,062	-0,0525	-0,047
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-	-0,00408/-0,00329	-	0,85	-0,005	-0,005	-0,00449	-0,0472

Semaglutyd (Ozempi®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2

Badanie	Bidonde 2017 ³⁰	Bair 2018 ³¹	Briggs 2017 ³²	Cvetanovic 2017 ³³	Dempsey 2018 ³⁴	Drummond 2018 ³⁵	Ericsson 2018 ³⁶	Gu 2017 ³⁷
Po obrzęku	-	-	-	-	-	-	-	-
Depresja nieleczona/leczona	-	-	-	-	-	-	-	-
BW +1/-1	-	-	-	-	-0,0061	-0,0061	-0,006	-0,0472/ 0,0171

Tab. 20. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd4.

Badanie	Jendle 2017 ³³	Lalic 2018 ³⁹	Lin 2018 ²⁰	Nauck 2018 ²¹	Nguyen 2017 ²²	Nguyen 2018 ²³	Pollock 2018 ²⁴	Randini 2018 ²⁵
Źródło/metoda pomiaru	TTO	wtóme	VAS /SG*	EQ-5D /VAS	wtóme	wtóme	wtóme	EQ-5D
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	0,56-0,74	-	-	0,765/74,5	0,75-0,92	0,88	0,81	0,77
Zawal mięśnia sercowego w pierwszym/kolejnym roku	-	-	0,42/0,59	0,004/-0,756	-	-	-	-
Choroba wieńcowa	-	-	-	-	-	0,59-0,79	-	-
Niewydolność serca	-	-	0,54/0,69	-0,055/-1,132	-	-	-	-
Udar mózgu w pierwszym/kolejnym roku	-	-	0,28/0,52	-0,046/-5,771	-	-	-	-
Choroba naczyń obwodowych	-	-	-	-	-	-	-	-
Mikroalbuminuria/ciężka proteiuria	-	-	-	-	-	-	-	-
Hemodializa/dializa otrzewnowa	-	-	-	-	-	-	-	-
Przeszczep nerki	-	-	-	-	-	-	-	-
Retinopatia nieproliferacyjna/proliferacyjna	-	-	-	-0,001/0,297	-	-	-	-
Obrzęk plamki żółtej	-	-	-	-	-	-	-	-
Utrata wzroku	-	-	0,25/0,47	-	-	-	-	-
Zaćma	-	-	-	-	-	-	-	-
Neuropatia	-	-	-	-	-	-	-	0,67
Owrzodzenie aktywne/obserwacja po leczeniu owrzodzenia	-	-	-	-0,023/-1,881	-	-	-	-
Amputacja kończyny w pierwszym/kolejnym roku	-	-	0,26/0,50	-	-	-	-	-
Hipoglikemia ciężka	-	-0,0565	0,52/0,65	-0,029/-1,416	-	-	-	-
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-	-0,0041/-0,0067	0,56/0,71	-0,018/-0,009	-	-	-0,004	-
Po obrzęku	-	-	-	-	-	-	-	-

Semaglutyd (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2

Badanie	Jendle 2017 ³³	Lalic 2018 ³⁹	Lin 2018 ²⁰	Nauck 2018 ²¹	Nguyen 2017 ²²	Nguyen 2018 ²³	Pollock 2018 ²⁴	Randini 2018 ²⁵
Depresja nieleczona/leczona	-	-	-	-	-	-	-	-
BMI +1/-1	-	-	-	-	-	-	-0,0061	-

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

Tab. 21. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd5.

Badanie	Stafie 2018 ⁹³	Stah 2018 ⁹⁷	Thomas 2017 ⁹⁸	Wu 2018a ⁹⁹	Wu 2018b ¹⁰⁰	Arifin 2019 ¹⁰¹	Babenko 2019 ¹⁰²	Capel 2020 ¹⁰³
Źródło/metoda pomiaru	VAS/TTO	Literatura	Literatura	Literatura	Literatura	EQ-5D-5L	EQ-5D	Literatura
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	-	0,753	0,807/0,7905	0,88	-	0,77	0,70	0,80
Zawał mięśnia sercowego w pierwszym/kolejnym roku	-	-0,041 w I roku, -0,012 w kolejnych latach	-	-	-	-	-	-0,055
Choroba wieńcowa	-	-0,041 w I roku, -0,024 w kolejnych latach	-	-	-	-	-	-
Niewydolność serca	-	-0,064 w I roku, -0,018 w kolejnych latach	-0,101	-	-	-	-	-0,108*
Udar mózgu w pierwszym/kolejnym roku	-	-0,052 w I roku, -0,040 w kolejnych latach	-	-	-	-	-	-0,164
Choroba naczyń obwodowych	-	-	-	0,92	-	-	-	-
Mikroalbuminuria/ciężka proteinuria	-	-	-	-	0,876	-	-	-
Hemodializa/dializa otrzewnowa	-	-	-	-	-	-	-	-
Przeszczep nerki	-	-	-	-	-	-	-	-
Retinopatia nieproliferacyjna/proliferacyjna	-	-0,013 w I roku, -0,050 w kolejnych latach	-	-	-	-	-	-
Obrzęk plamki żółtej	-	-	-	-	-	-	-	-

Badanie	Schie 2018 ⁷⁴	Siah 2018 ⁷⁷	Thomas 2017 ⁷⁸	Wu 2018a ⁷⁹	Wu 2018b ¹⁰⁰	Arifin 2019 ¹⁰¹	Babenko 2019 ¹⁰²	Capel 2020 ¹⁰³
Utrata wzroku	-	-	0,033	-	-	-	-	-0,074
Zacma	-	-	-	-	-	-	-	-
Neuropatia	-	-	-	0,94	-	-	-	-
Owzrodzenie aktywne/obserwacja po lezeniu owzrodzenia	-	-	-0,099	0,75/0,70	-	-	-	-
Amputacja konczyny w pierwszym/kolejnym roku	-	-	-0,172	0,68/0,62	-	-	-	-0,28
Hipoglikemia ciężka	dzienna: - 0,2352/- 0,1938, nocna: -0,2122/- 0,2801	-0,06	-	-	-	-	-	-0,047
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	dzienna: - 0,0226/- 0,0283, nocna: -0,0221/- 0,0234	-	-	-	-	-	-	0,0142
Po obrzęku	-	-	-	-	-	-	-	-
Depresja nieleczona/leczona	-	-	-	-	-	-	-	-
BMI +1/-1	-	-	-	-	-	-	-	-0,0472/0,0171

*zastoinowa niewydolność serca

Tab. 22. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów z drzewia - cd6.

Badanie	Jahansen 2019 ¹⁰⁴	Kansal 2019 ¹⁰⁵	Lau 2019 ¹⁰⁶	Men 2020 ¹⁰⁷	Nauck 2019 ¹⁰⁸	Pawaskar 2019 ¹⁰⁹	Pollock 2019 ¹¹⁰	Ramos 2019 ¹¹¹
Źródło/metoda pomiaru	Literatura	Literatura	Literatura	Literatura	EQ-5	Literatura	Literatura	Literatura/
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	-	-	0,814	-	0,79	0,785	0,785	0,785
Zawał mięśnia sercowego w pierwszym/kolejnym roku	-0,041/-0,0012	-0,047**	0,736/-0,129	-	-	-0,055	-0,055	0,73
Choroba wieńcowa	-	-	-	-	-	-	-	-
Niewydolność serca	-0,064	-0,050	0,633**	-	-	-	-	0,677***
Udar mózgu w pierwszym/kolejnym roku	-0,052/-0,040	-0,060**	0,545/-0,216	-	-	-0,164	-0,164	-0,164
Choroba naczyń obwodowych	-0,061	-	0,57	-	-	-	-	0,724
Mikroalbuminuria/ciężka proteinuria	0/-0,048	-/-0,038	0,814/0,814	-	-	-	-	-/0,737
Hemodializa/dializa otrzewnowa	-	-	0,604/0,6128	-	-	-0,164/-0,204	-	0,621/0,581
Przeszczep nerki	-	-	0,75	-	-	-	-	0,762
Retinopatia nieproliferacyjna/proliferacyjna	-0,040/-0,070	-	0,79/0,79	-	-	-0,040/-0,070	-	0,745/źle leczona: 0,745; leczona laserowo: 0,715; bez lasera: 0,715
Obrzęk plamki żółtej	-	-	0,79	-	-	-0,040	-	-
Utrata wzroku	-0,050	-	0,67	-	-	-0,074	-	0,711
Zaćma	-	-	0,628	-	-	-	-	0,769
Neuropatia	-0,084	-	0,63	-	-	-0,084	-	0,701
Owrozczenie aktywne/obserwacja po leczeniu owrozczenia	-	-	0,75/-	-	-	-0,170/-	-	0,615/0,785
Amputacja kończyny w pierwszym/kolejnym roku	-0,272/-0,272	-	0,4028/-0,5380	-	-	-0,280	-	0,505

Badanie	Jahansen 2019 ¹⁰⁴	Kansal 2019 ¹⁰⁵	Lau 2019 ¹⁰⁶	Men 2020 ¹⁰⁷	Nauck 2019 ¹⁰⁸	Pavaskar 2019 ¹⁰⁹	Pollock 2019 ¹¹⁰	Ramos 2019 ¹¹¹
Hipoglikemia ciężka	-0,047	-	dzienna wymagająca / niewymagająca opieki medycznej: -0,055 / -0,0263; nocna wymagająca / niewymagająca opieki: -0,057 / -0,0263;	-	-	-0,0183 (dzienna: -0,055; nocna: -0,057)	-0,0592	wymagająca / niewymagająca opieki medycznej: -0,0743 / -0,0205
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-0,014	-	dzienna: -0,0050 / nocna: -0,007	-	-	-	-	-
Po obrzęku	-	-	-	-	-	-	-	-
Depresja nieleczone / leczona	-	-	-	-	-	-	-	-
BMI +1 / -1	-0,006*	-	-	-0,0061*	-	-	-	-0,0061*

*powyżej BMI 25 kg/m²; epizody niezakończone zgonem; **zastoinowa niewydolność serca

Tab. 23. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd7.

Badanie	Shao 2019 ¹²	Tu 20 ¹³ 19	Yfantopoulos 2020 ¹⁴	Zhang 2020 ¹⁵	Zhuang 2020 ¹⁶
Źródło / metoda pomiaru	HUI-3 ^a	EQ-5D	EQ-5D	EQ-5D	EQ-5D
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	-	0,891/0,890	0,709-0,717	0,87	0,886 (osoby starsze: -0,072)
Zawót mięśnia sercowego w pierwszym/kolejnym roku	0,64/0,68	-	-0,038	-	-
Choroba wieńcowa	-	-	-	-	-
Niewydolność serca	Zdarzenia: 0,55; wystąpienie w przeszłości: 0,63	-	-0,037	-	-
Udar mózgu w pierwszym/kolejnym roku	0,51/0,60	-	-0,082	0,74	-
Choroba naczyń obwodowych	-	-	0,020	-	-
Mikroalbuminuria/ciężka proteinuria	-	-	-	-	-
Hemodializa/dializa otrzewnowa	-	-	-	-	-
Przeszczep nerki	-	-	-	-	-
Retinopatia nieproliferacyjna/proliferacyjna	-	-	-0,066	0,81	-
Obrzęk plamki żółtej	-	-	-	-	-
Utrata wzroku	0,63	-	-	-	-
Zaćma	-	-	-	-	-
Neuropatia	-	-	-	0,81	-
Owrodzenie aktywne/obserwacja po leczeniu owrodzenia	-	-	-	-	-
Amputacja kończyny w pierwszym/kolejnym roku	-	-	-	-	-
Hipoglikemia ciężka	zdarzenie: 0,66/ wystąpienie w przeszłości: 0,66	-	-0,050	-	-

Badanie	Shao 2019 ^{1,2}	Tu 20 ¹³ 19	Yfantopoulos 2020 ^{1,4}	Zhang 2020 ^{1,3}	Zhuang 2020 ^{1,3}
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	zdarzenie: 0,64/ wystąpienie w przeszłości: 0,62	-	-	-	-
Po obrzęku	-	-	-	-	-
Depresja nieleczona/leczona	-	-	-	-	-
BW +1/-1	-	-	-	-	-

* The Health Utility Index Mark 3

8.4.2.1 Przegląd Beaudet 2014

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania w raporcie Aestimo odnaleziono przegląd systematyczny z 2014 roku, **Beaudet 2014**,²⁸ mający na celu zidentyfikowanie analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjent z cukrzyą 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 cukrzyą typu 2, bezpośrednich konsekwencji leczenia (jak hipoglikemia) lub były związane z nadmierną masą ciała. Należały do nich: choroba wieńcowa, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, udar, choroba naczyń obwodowych, neuropatia, stopa cukrzycowa, mikroalbuminuria/proteinuria, dializa nerek, przeszczep nerki, zaćma, retinopatia cukrzycowa, utrata wzroku, obrzęk plamki żółtej, hipoglikemia i nadwaga (definiowana jako obecność vs brak nadwagi lub wzrost BMI). Jeżeli były dostępne użyteczności dla cukrzycy typu 2 bez powikłań, również je ekstrahowano. Przeprowadzono przegląd systematyczny badań, w których raportowano użyteczności dla jednego lub większej liczby powikłań w następujących bazach: MEDLINE, *Medline In-Process*, Embase, EconLIT oraz *National Health Service Economic Evaluation Database*, włączając publikacje od najstarszej dostępnej do opublikowanych do maja 2012 roku. Poszukiwano publikacji w języku angielskim przeprowadzonych w populacji osób powyżej 18 roku życia. Do analizy włączono 21 badań.²⁸ 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.^{27,28}

Zestaw użyteczności proponowany w Beaudet 2014 testowano w analizie wrażliwości (patrz Tab. 10 w rozdz.8.2.3; 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. 24. Preferowane wartosci uzytecznosci zwiazane z powiklaniami cukrzycy typu 2 na podstawie Beaudet 2014.^{37,28}

Zdarzenie/stan	Uzytecznosć	Źródło	95% CI	Zakres
Cukrzyca typu 2 bez powiklań	0,785	Clarke 2002 ²¹	0,681 do 0,889	0,690 do 0,940
Zawal mięśnia sercowego	-0,055*	Clarke 2002 ²¹	-0,067 do -0,042	-0,059 do -0,007
Choroba niedokrwienna serca	-0,090	Clarke 2002 ²¹	-0,126 do -0,054	-0,090 do -0,027
Niewydolność serca	-0,108	Clarke 2002 ²¹	-0,169 do -0,048	-0,108 do -0,051
Udar	-0,164	Clarke 2002 ²¹	-0,222 do -0,105	-0,164 do -0,070
Choroba naczyń obwodowych	-0,061	Bagust 2005 ^{11*}	-0,090 do -0,032	-0,186 do -0,061
Proteinuria	-0,048	Bagust 2005 ^{11*}	-0,091 do -0,005	-
Hemodializa	-0,164	Wasse rfallen 2004 ¹²	-0,274 do -0,054	-
Dializa otrzewnowa	-0,204	Wasse rfallen 2004 ¹²	-0,342 do -0,066	-
Przeszczep nerki	0,762	Kiberd 1995 ¹⁹	0,658 do 0,866	0,762 do 0,820
Retinopatia nieproliferacyjna	-0,040	Fenwick 2012 ¹³	-0,066 do -0,014	-
Obrzęk plamki żółtej	-0,040	Fenwick 2012 ¹³	-0,066 do -0,014	-
Utrata wzroku	-0,074	Clarke 2002 ²¹	-0,124 do -0,025	-0,070 do -0,012
Zagrożenie utratą wzroku z powodu retinopatii	-0,070	Fenwick 2012 ¹³	-0,099 do -0,041	-0,070 do -0,012
Zaćma	-0,016	Lee 2012 ²¹	-0,031 do -0,001	-
Neuropatia	-0,084	Bagust 2005 ^{11*}	-0,111 do -0,057	-0,247 do -0,050
Aktywne owrzodzenie	-0,170	Bagust 2005 ^{11*}	-0,207 do -0,133	-0,206 do -0,016
Amputacja	-0,280	Clarke 2002 ²¹	-0,389 do -0,170	-0,280 do -0,063
Ciężka hipoglikemia	-0,047	Cumie 2006 ¹²	-0,012*	-0,020 do -0,005*
Łagodna hipoglikemia	-0,014	Cumie 2006 ¹²	-0,004*	-0,031 do -0,001*
Wzrost BMI (każda jednostka powyżej 25 kg/m ²)	-0,006	Bagust 2005 ^{11*}	-0,008 do -0,004	-0,006 do -0,002

* wartosci utraty uzytecznosci przekształcone w wartosci w ciągu roku.

8.5 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.^{14,15}

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. 8.5.1), i probabilistyczną analizę (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 8.5.1).

8.5.1 Determisticzne analizy wrażliwości

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

- perspektywę analizy;
- analizowaną populację (porównanie z inhibitorami SGLT-2; populacja chorych leczonych $\geq 20AD$);
- czas do intensyfikacji terapii;
- skuteczność leczenia (redukcja HbA_{1c}, redukcja BMI);
- koszty leczenia powikłań;
- użyteczności stanów zdrowia;
- komparator (porównanie z inhibitorami SGLT-2; populacja chorych leczonych $\geq 20AD$);
- redukcję dawki insuliny podczas stosowania semaglutynu (porównanie z dostosowaniem insulinoterapii, populacja chorych leczonych $\geq 10AD$ i insuliną bazową);
- koszt interwencji stosowanej w ramach intensyfikacji terapii;
- postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy;
- horyzont analizy;
- stopy dyskontowe.

W ramach porównania z dostosowaniem insulinoterapii, mając na uwadze ograniczenia danych klinicznych skonstruowano skrajnie niekorzystne dla semaglutynu scenariusze, przyjmując wartości parametrów (redukcję HbA_{1c} oraz redukcję BMI) minimalizujące obserwowane różnice między interwencją a komparatorem (jednocześnie przyjęto wartości działające na niekorzyść SEM i wartości działające na korzyść komparatora, na podstawie dolnej i górnej granicy 95%CI z publikacji Rodbard 2018¹³ dla porównania SEM vs dostosowanie insulinoterapii).

Dla porównania semaglutynu z inhibitorami SGLT-2, w ramach analizy wrażliwości przyjęto skrajnie niekorzystną skuteczność leczenia semaglutynem (jednocześnie przyjęto wartości działające na niekorzyść SEM podstawie górnej granicy 95%CI z publikacji Aroda 2017¹¹). Efekt leczenia dla inhibitorów SGLT-2 przyjęto analogicznie jak w analizie podstawowej, tj. jak dla semaglutynu dawce 1 mg uwzględniając różnice wykazane w metaanalizie sieciowej (patrz *Analiza kliniczna*³).

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w tabeli poniżej, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej (patrz rozdz. 8.2).

Tab. 25. Scenariusze analizy wrażliwości: populacja chorych leczonych ≥2OAD - semaglutyd vs inhibitor SGLT-2.

Scenariusz	Perspektywa	Populacja	Czas do zmiany leczenia	Skuteczność	Koszty leczenia powikłań	Użyteczności	Komparator	Intensyfikacja terapii	Inne postępowania medyczne	Horyzont czasowy	Dyskontowanie wyników zdr. Kosztów
Analiza podstawowa (BC)	NFZ	Populacja całkowita, Aneks 2, rozdz. 8.2.2	3 lata	Wyniki badania SUSTAIN 4 i Kanters 2019, rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 13 (jak w CEA Victoza)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 10 (CORE Default v.9.0)	CANA	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	3,5%/5%
Perspektywa wspólna	NFZ i chorego	Populacja całkowita, Aneks 2, rozdz. 8.2.2	3 lata	Wyniki badania SUSTAIN 4 i Kanters 2019, rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 13 (jak w CEA Victoza)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 10 (CORE Default v.9.0)	CANA	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	3,5%/5%
Komparator EMPA	NFZ	Populacja całkowita, Aneks 2, rozdz. 8.2.2	3 lata	Wyniki badania SUSTAIN 4 i Kanters 2019, rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 13 (jak w CEA Victoza)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 10 (CORE Default v.9.0)	EMPA	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	3,5%/5%
Komparator DAPA	NFZ	Populacja całkowita, Aneks 2, rozdz. 8.2.2	3 lata	Wyniki badania SUSTAIN 4 i Kanters 2019, rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 13 (jak w CEA Victoza)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 10 (CORE Default v.9.0)	DAPA	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	3,5%/5%
Subpopulacja MET+SUL	NFZ	Subpopulacja MET+SUL, Aneks 2, rozdz. 8.2.2	3 lata	Wyniki badania SUSTAIN 4 i Kanters 2019, rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 13 (jak w CEA Victoza)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 10 (CORE Default v.9.0)	CANA	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	3,5%/5%
Czas do zmiany leczenia 5 lat	NFZ	Populacja całkowita, Aneks 2, rozdz. 8.2.2	5 lat	Wyniki badania SUSTAIN 4 i Kanters 2019, rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 13 (jak w CEA Victoza)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 10 (CORE Default v.9.0)	CANA	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	3,5%/5%

Scenariusz	Perspektywa	Populacja	Czas do zmiany leczenia	Skuteczność	Koszty leczenia powikłań	Użyteczności	Komparator	Intensyfikacja terapii	Inne postępowanie medyczne	Horyzont czasowy	Dyskontowanie wyników i kosztów
Alternatywna skuteczność	NFZ	Populacja całkowita, Aneks 2, rozdz. 8.2.2	3 lata	Wyniki badania SUSTAIN 4 i Kanters 2019, rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 13 (jak w CEA Victoza)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 10 (CORE Default v.9.0)	CANA	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	3,586/586
Koszty powikłań jak w CEA Trulicity	NFZ	Populacja całkowita, Aneks 2, rozdz. 8.2.2	3 lata	Wyniki badania SUSTAIN 4 i Kanters 2019, rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 13 (jak w CEA Trulicity)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 10 (CORE Default v.9.0)	CANA	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	3,586/586
Zestaw użyteczności i jak w CEA Trulicity	NFZ	Populacja całkowita, Aneks 2, rozdz. 8.2.2	3 lata	Wyniki badania SUSTAIN 4 i Kanters 2019, rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 13 (jak w CEA Victoza)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 10 (CORE Default v.9.0)	CANA	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	3,586/586
Insulina NPH jako intensyfikacja terapii*	NFZ	Populacja całkowita, Aneks 2, rozdz. 8.2.2	3 lata	Wyniki badania SUSTAIN 4 i Kanters 2019, rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 13 (jak w CEA Victoza)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 10 (CORE Default v.9.0)	CANA	Insulina NPH	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	3,586/586
Inne postępowanie medyczne jak w CEA Victoza	NFZ	Populacja całkowita, Aneks 2, rozdz. 8.2.2	3 lata	Wyniki badania SUSTAIN 4 i Kanters 2019, rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 13 (jak w CEA Victoza)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 10 (CORE Default v.9.0)	CANA	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CEA Victoza)	50 lat	3,586/586
Horyzont czasowy 25 lat	NFZ	Populacja całkowita, Aneks 2, rozdz. 8.2.2	3 lata	Wyniki badania SUSTAIN 4 i Kanters 2019, rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 13 (jak w CEA Victoza)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 10 (CORE Default v.9.0)	CANA	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v.9.0)	Skrócenie horyzontu o połowę (CEA Victoza)	3,586/586

Scenariusz	Perspektywa	Populacja	Czas do zmiany leczenia	Skuteczność	Koszty leczenia powikłań	Użyteczności	Komparator	Intensyfikacja terapii	Inne postępowania medyczne	Horyzont czasowy	Dyskontowanie wyników zdr. kosztów
Dyskontowanie 0%/0%	NFZ	Populacja całkowita, Aneks 2, rozdz. 8.2.2	3 lata	Wyniki badania SUSTAIN 4 i Kanters 2019, rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 13 (jak w CEA Victoza)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 10 (CORE Default v.9.0)	CANA	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	0%/0% (Wytyczne AOTM/T)

Tab. 26. Scenariusze analizy wrażliwości: populacja chorych leczonych ≥ 10 AD i insuliną bazową - semaglutyd vs dostosowanie insulinoterapii.

Scenariusz	Perspektywa	Czas do zmiany leczenia	Skuteczność	Koszty leczenia powikłań	Użyteczności	Redukcja dawki insuliny	Intensyfikacja terapii	Inne postępowania medyczne	Horyzont czasowy	Dyskontowanie wyników zdr. kosztów
Analiza podstawowa (BC)	NFZ	3 lata	Wyniki badania SUSTAIN 5, rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 13 (jak w CEA Victoza)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 10 (CORE Default v.9.0)	SEM 1 mg: 5,9 IU SEM 0,5 mg: 3,9 IU (SUSTAIN 5)	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	3,58%/5%
Perspektywa wspólna	NFZ i chorego	3 lata	Wyniki badania SUSTAIN 5, rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 13 (jak w CEA Victoza)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 10 (CORE Default v.9.0)	SEM 1 mg: 5,9 IU SEM 0,5 mg: 3,9 IU (SUSTAIN 5)	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	3,58%/5%
Czas do zmiany leczenia 5 lat	NFZ	5 lat	Wyniki badania SUSTAIN 5, rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 13 (jak w CEA Victoza)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 10 (CORE Default v.9.0)	SEM 1 mg: 5,9 IU SEM 0,5 mg: 3,9 IU (SUSTAIN 5)	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	3,58%/5%
Alternatywna skuteczność	NFZ	3 lata	Skrajnie niekorzystny scenariusz, Tab. 9, rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 13 (jak w CEA Victoza)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 10 (CORE Default v.9.0)	SEM 1 mg: 5,9 IU SEM 0,5 mg: 3,9 IU (SUSTAIN 5)	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	3,58%/5%

Scenariusz	Perspektywa	Czas do zmiany leczenia	Skuteczność	Koszty leczenia powikłań	Użyteczność	Redukcja dawki insuliny	Intensyfikacja terapii	Inne postępowania medyczne	Horyzont czasowy	Dyskontowane wynikiów zdr. Kosztów
Koszty powikłań jak w CEA Trulicity	NFZ	3 lata	Wyniki badania SUSTAIN 5, rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 13 (jak w CEA Trulicity)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 10 (CORE Default v.9.0)	SEM1 mg: 5,9 IU SEM0,5 mg: 3,9 IU (SUSTAIN 5)	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	3,586/598
Zestaw użyteczności jak w CEA Trulicity	NFZ	3 lata	Wyniki badania SUSTAIN 5, rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 13 (jak w CEA Victoza)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 10 (CORE Default v.9.0)	SEM1 mg: 5,9 IU SEM0,5 mg: 3,9 IU (SUSTAIN 5)	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	3,586/598
Redukcja dawki insuliny jak dla leku Rybel sus	NFZ	3 lata	Wyniki badania SUSTAIN 5, rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 13 (jak w CEA Victoza)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 10 (CORE Default v.9.0)	SEM1 mg: 17 IU SEM0,5 mg: 16 IU (PIONEER 8)	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	3,586/598
Insulina NPH jako intensyfikacja terapii*	NFZ	3 lata	Wyniki badania SUSTAIN 5, rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 13 (jak w CEA Victoza)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 10 (CORE Default v.9.0)	SEM1 mg: 5,9 IU SEM0,5 mg: 3,9 IU (SUSTAIN 5)	Insulina NPH	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	3,586/598
Inne postępowania medyczne jak w CEA Victoza	NFZ	3 lata	Wyniki badania SUSTAIN 5, rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 13 (jak w CEA Victoza)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 10 (CORE Default v.9.0)	SEM1 mg: 5,9 IU SEM0,5 mg: 3,9 IU (SUSTAIN 5)	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CEA Victoza)	50 lat	3,586/598
Horyzont czasowy 25 lat	NFZ	3 lata	Wyniki badania SUSTAIN 5, rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 13 (jak w CEA Victoza)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 10 (CORE Default v.9.0)	SEM1 mg: 5,9 IU SEM0,5 mg: 3,9 IU (SUSTAIN 5)	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v.9.0)	Skrócenie horyzontu o połowę (CEA Victoza)	3,586/598
Dyskontowane 0% /0%	NFZ	3 lata	Wyniki badania SUSTAIN 5, rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 13 (jak	Rozdz. 8.2.3, Tab. 10 (CORE Default v.9.0)	SEM1 mg: 5,9 IU SEM0,5 mg: 3,9 IU (SUSTAIN 5)	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	0%/0% (Wytyczne AOTMiT)

Scenariusz	Perspektywa	Czas do zmiany leczenia	Skuteczność	Koszty leczenia powikłań	Użyteczności	Redukcja dawki insuliny	Intensyfikacja terapii	Inne postępowania medyczne	Horyzont czasowy	Dyskontowanie wyników z dr. Kosztów
				w CEA (Victoza)						

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

8.5.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

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

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

Wyniki analizy przedstawiono w postaci graficznej za pomocą:

- wykresów rozrzutu (ang. *scatter plot*) 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 poziomą).

8.6 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,¹⁴ 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 29 października 2019 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015-2017,²⁹ zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015-2017 w Polsce określona została na kwotę 49 008 zł, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi **147 024 PLN/QALY (3 x 49 008 PLN)**.

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

W tym celu przyjęto, iż wszystkie koszty w ramieniu semaglutyd, poza kosztami zakupu samego leku, są stałe. Oszacowano roczne koszty zakupu leku (patrz rozdz. 8.2.4.1) i przemnożono przez 3 ze względu na 3-letni okres leczenia analizowaną interwencją w modelu (z wyjątkiem scenariusza analizy wrażliwości zakładającego wydłużenie czasu do zmiany leczenia do 5 lat). Następnie od wyników otrzymanej analizy w modelu CORE w postaci kosztów interwencji odjęto oszacowane koszty 3-letniej terapii i przyjęto, iż

pozostała część kosztów jest stała. Na koniec oszacowano koszty zmienne semaglutylu (zależne od ceny zbytu netto leku) przy założeniu kosztów całkowitych dla komparatora i wartości QALY w oparciu o wyniki modelu dla analizy progowej. W analizie wrażliwości testującej zmianę leczenia po 5 latach przyjęto 5-letni okres leczenia semaglutylu. Analizę progową przeprowadzono przy założeniu wysokości limitu finansowania na poziomie ceny detalicznej semaglutylu. Wtómie oszacowane ceny progowe (tj. ceny zbytu netto za opakowanie semaglutylu) zebrano w postaci tabelarycznej w rozdz. 9 i 10.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

9.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



9.1.3 Analiza progowa

[Redacted text block]

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

9.2 Semaglutyd 0,5 mg

9.2.1 Analiza podstawowa

[Redacted text block]

[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]

[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 text block]

9.2.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9.2.3 Analiza progowa

[Redacted text block]

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

	G	H	I	J
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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 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 text block]

10.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10.1.3 Analiza progowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted 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 text block]

[Redacted text block]

10.2.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted 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 text block]

[Redacted text block]

10.2.3 Analiza progowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

11 Ograniczenia

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania semaglutylu podawanego podskórnie (Ozempic®) w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} \geq 8%, z otyłością zdefiniowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Wnioskowane wskazanie stanowi rozszerzenie wskazania, w którym finansowany jest obecnie semaglutyd podawany podskórnie, tj. leczenie cukrzycy typu 2, przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z określonym poziomem HbA_{1c} \geq 8%, z otyłością zdefiniowaną jako BMI \geq 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Niniejsza analiza obejmuje populację nieuwzględnioną w poprzednim wniosku refundacyjnym, a więc:

- chorych leczonych uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z BMI w zakresie 30-35 kg/m², oraz
- chorych leczonych uprzednio jednym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym i insuliną bazową, z BMI \geq 30 kg/m²,

W tak zdefiniowanej populacji chorych, mając na uwadze specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych, jako komparatory dla semaglutylu podawanego podskórnie przyjęto:

- u chorych leczonych \geq 2 OAD - inhibitory SGLT-2;
- u chorych leczonych \geq 1 OAD i insuliną bazową - intensyfikację leczenia insuliną (dostosowanie insulinoterapii).

W analizie wykorzystano założenia przedstawione w raporcie dla leku Ozempic (zlecenie z 11 marca 2019 r.). Raport został opublikowany na stronie AOTMiT i został pozytywnie zweryfikowany przez analityków Agencji, a lek otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT (rekomendacja nr 36/2019 z dnia 16 maja 2019 r.).

Do oszacowania współczynnika kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności w poszczególnych ścieżkach terapeutycznych wykorzystano dane dotyczące skuteczności klinicznej z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (patrz Analiza kliniczna). Do dnia 29 kwietnia 2020 r. zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania semaglutylu podawanego podskórnie, w tym 1 w porównaniu z insuliną głargine (GLA) w populacji chorych leczonych metforminą z pochodną sulfonilomocznika lub bez (badanie SUSTAIN 4; badanie wykluczone w *Analizie klinicznej* z uwagi na niewłaściwy komparator) oraz 1 w porównaniu z placebo (dostosowanie insulinoterapii) jako terapia dodana do leczenia insuliną bazową w monoterapii lub dodaną do metforminy (badanie SUSTAIN 5). Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio

porównujących stosowanie semaglutynu w analizowanych dawkach ze stosowaniem inhibitorów SGLT-2 po nieskuteczności terapii metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Z uwagi na brak dedykowanych danych dotyczących charakterystyki i wyników zdrowotnych dla wnioskowanej populacji chorych leczonych dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 8\%$, BMI ≥ 30 kg/m² i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym przyjęto, że populację podstawową analizy stanowią chorzy z cukrzycą typu 2 włączeni do badania SUSTAIN 4 (po nieskuteczności terapii metforminą i pochodną sulfonilomocznika) i badania SUSTAIN 5 (po nieskuteczności terapii insuliną bazową i metforminą), **jako populacje najbardziej zbliżone do wnioskowanych**. W badaniu SUSTAIN 4 semaglutyd i insulinę glarginę stosowano jako lek dodany do metforminy w monoterapii (48%) lub metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (52%), natomiast w badaniu SUSTAIN 5 semaglutyd i placebo stosowano jako lek dodany do insuliny w monoterapii (17%) lub insuliny w skojarzeniu z metforminą (83%). Pomimo włączenia do badań SUSTAIN 4 i SUSTAIN 5 chorych z HbA1c w zakresie 7-10% oraz braku szczegółowych kryteriów włączenia w zakresie BMI w badaniach, wyjściowy poziom tych parametrów wynosił w badaniu SUSTAIN 4 odpowiednio HbA1c=8,2% i BMI=33,0 kg/m², natomiast w badaniu SUSTAIN 5 - odpowiednio HbA1c=8,4% i BMI=31,8 kg/m².

Dla badania SUSTAIN 4 zidentyfikowano dodatkowo analizę post hoc Capehorn 2020, w której przedstawiono charakterystykę i wyniki zdrowotne dla subpopulacji chorych leczonych semaglutynem po nieskuteczności terapii metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Z uwagi na ocenę porównania semaglutynu z inhibitorami SGLT-2 na podstawie metaanalizy sieciowej Kanter's 2019 uwzględniającej populację całkowitą z badania SUSTAIN 4, w analizie podstawowej przyjęto charakterystykę i wyniki zdrowotne dla populacji całkowitej badania SUSTAIN 4. Subpopulacja chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika została uwzględniona w analizie wrażliwości.

Podjęcie analityczne oparte na analizach populacji najbardziej zbliżonych do wnioskowanych zostało wykorzystane w poprzednim raporcie dla leku Ozempic, który został pozytywnie zweryfikowany przez analityków AOTMiT - lek otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT i jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wcześniej wskazaniu.^{1,16}

W populacji chorych leczonych ≥ 20 AD w zakresie porównania z inhibitorami SGLT-2 jako komparator w analizie podstawowej przyjęto kanagliflozynę, z uwagi na najlepsze numerycznie wyniki kliniczne pod kątem redukcji HbA1c z grupy inhibitorów SGLT-2. Pozostałe inhibitory SGLT-2 (empagliflozynę i dapagliflozynę) uwzględniono w analizie wrażliwości.

W populacji chorych leczonych ≥ 20 AD charakterystykę populacji wejściowej oraz wskaźniki skuteczności dla semaglutynu określono w oparciu o badanie kliniczne SUSTAIN 4. W przypadku inhibitorów SGLT-2 (empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna) efekt leczenia przyjęto jak dla semaglutynu podawanego podskórnym w dawce 1 mg, po uwzględnieniu różnic wykazanych w metaanalizie sieciowej Kanter's 2019. Włączona do analizy metaanaliza sieciowa dotyczyła populacji chorych z cukrzycą typu 2 nieodpowiednio kontrolowaną za pomocą leczenia 1-2 doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i w związku z tym uwzględniała także badania oceniające terapie dodane do różnych kombinacji leczenia metforminą, pochodną sulfonilomocznika tiazolidinedionami, w tym badania SUSTAIN 2

(metformina± tiazolidynodion), SUSTAIN 3 (monoterapia lub terapia dwulekowa złożona z metforminy, pochodnej sulfonilomocznika lub tiazolidynodionu), SUSTAIN 4 (metformina±pochodna sulfonilomocznika) i SUSTAIN 7 (monoterapia metforminą). Metaanaliza ta umożliwiła modyfikację skuteczności inhibitorów SGLT-2 w zakresie zmiany HbA1c, SBP i BMI.

W populacji chorych leczonych ≥1OAD i insuliną bazową charakterystykę populacji wejściowej oraz wskaźniki skuteczności dla semaglutynu oraz komparatora określono w oparciu o badanie kliniczne SUSTAIN 5. W badaniu SUSTAIN 5, oceniającym stosowanie semaglutynu i placebo jako terapia dodana do insuliny±metforminy, w miarę możliwości dawki insuliny i metforminy miały pozostać stabilne przez okres badania, z wyjątkiem zmniejszenia dawki z powodu hipoglikemii lub przekroczenia określonego poziomu stężenia glukozy we krwi. W tych przypadkach chorym proponowano intensyfikację terapii (tzw. leki ratunkowe). Wzrost podstawowej dawki insuliny był pierwszym wyborem leczenia ratunkowego. Z powodu braku możliwości swobodnego dostosowania dawki insuliny w celu odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie osiągnięcia docelowego poziomu HbA1c w badaniu, oszacowana skuteczność dostosowania insulinoterapii może być zaniżona, co stanowi ograniczenie analizy.

Z uwagi na konieczność modelowania kosztów i wyników zdrowotnych poza horyzont czasowy analizowany w badaniach klinicznych konieczne było przyjęcie schematycznego podejścia dotyczącego czasu leczenia analizowaną interwencją i komparatorem. W niniejszej analizie pierwszy, 3-letni etap obserwacji jest związany z podawaniem semaglutynu lub komparatora. Ze względu na postępujący charakter choroby, przyjęto, że po 3 latach leczenia semaglutynem lub komparatorem, zostanie on zastąpiony insuliną w dawce 40 IU/d (zdefiniowana dawka dobową, ang. *defined daily doses*, DDD, zgodnie z WHO) stosowaną dożywotnio (w skojarzeniu z metforminą; drugi etap). **Wybrane podejście jest spójne z uwzględnionym w poprzedniej analizie ekonomicznej dla leku Ozempic® po zastosowaniu uwagi AOTMiT dotyczącej uwzględnienia w ramach intensyfikacji terapii insuliny dodanej do metforminy.** Z uwagi na niepewność parametru przyjęty czas do zmiany leczenia testowano w analizie wrażliwości (zmiana leczenia po 5 latach zgodnie z analizą ekonomiczną dla liraglutynu).¹⁷

W niniejszej analizie korzystano z aktualnej wersji modelu *IMS Core Diabetes Model*, tj. wersji 9.0. Należy zaznaczyć, że w momencie przeprowadzania analizy dostępna była także nowsza wersja, 9.5. Z uwagi na zmiany w zakresie konstrukcji modelu, przeprowadzenie analizy na wersji 9.0 pozwala zachować spójność z wcześniejszym wnioskiem dla semaglutynu podawanego podskórnie (Ozempic). Co więcej, z uwagi na niedawne wprowadzenie wersji 9.5 (listopad 2019) może ona jeszcze zawierać błędy, które będą systematycznie zgłaszane i poprawiane. Obie wersje modelu są jednak aktualne. Ponadto należy zaznaczyć, że w tej chwili nie ma planów wycofania wersji 9.0 modelu. Zgodnie z informacją zamieszczoną na stronie internetowej modelu powinna być ona dostępna przynajmniej do końca 2021 r.¹²⁴

Wartości użyteczności przypisano w oparciu o dane domyślne z aktualnej wersji modelu, tj. 9.0 (patrz rozdz. 8.2.3). 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

przebiegu systematycznego (patrz rozdz. 8.4.2). Wykorzystanie danych zunifikowanych daje możliwość wiarygodnego porównania wyników dla różnych ocenianych w modelu leków.

Analogicznie jak w poprzednim wniosku dla semaglutylu podawanego podskórnie (Ozempic), w niniejszej analizie koszty leczenia powikłań cukrzycy przyjęto zgodnie z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej dla liraglutylu (Victoza®),¹⁷ w ramach której dane dotyczące zużycia zasobów medycznych, zostały zebrane podczas pogłębionych wywiadów z ekspertami klinicznymi lub w formie konsensu grup eksperckich. Wywiady przeprowadzono z ekspertami w obszarze diabetologii, kardiologii, neurologii, nefrologii, okulistyki i transplantologii. Dane walidowano w oparciu o dostępne dane literaturowe, dane w trakcie publikacji, dane niepublikowane pochodzące z baz danych prowadzonych przez ekspertów.

Przyjęto, że dane kosztowe uwzględnione w poprzednim wniosku refundacyjnym dla semaglutylu podawanego podskórnie (Ozempic) są aktualne na 2017 rok. 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. Z tego względu w analizie przyjęto koszty na podstawie analizy ekonomicznej dla liraglutylu po uwzględnieniu inflacji.

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości (koszty leczenia powikłań przyjęto zgodnie z analizą weryfikacyjną dla dulaglutylu,²³ jako średnia arytmetyczna kosztów uwzględnionych w analizach ekonomicznych dla leków stosowanych w cukrzycy typu 2, opartych na modelu CORE - na podstawie opublikowanych analiz ekonomicznych / Analiz Weryfikacyjnych AOT MiT, po uwzględnieniu inflacji). Należy zauważyć, że główną składową kosztów całkowitych stanowią koszty zakupu analizowanych leków. W zakresie kosztów terapii analiza odpowiada stanowi na lipiec 2020 r.

W niniejszej analizie nie uwzględniono semaglutylu w dawce 0,25 mg, gdyż zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie jest ona dawką podtrzymującą i jest stosowana wyłącznie przejściowo w momencie rozpoczynania leczenia.²⁹ Przyjęte w analizie ekonomicznej wyniki dotyczące skuteczności na podstawie badań SUSTAIN 4 i SUSTAIN 5 uwzględniają jednak początkowe stosowanie semaglutylu w dawce 0,25 mg. Wybiórcza ocena skuteczności dawki 0,25 mg po 4 tygodniach leczenia nie ma merytorycznego uzasadnienia ani nie jest technicznie możliwa ze względu na brak tak zaprojektowanych badań klinicznych.

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 48 scenariuszy łącznie dla analiz podstawowych i analiz wrażliwości, oraz brak możliwości ingerencji w strukturę modelu przeprowadzono analizę progową akceptując konieczność przyjęcia upraszczających założeń (patrz rozdz. 8.6). Oszacowane ceny mogą być nieznacznie (<1%) odchyłone od cen trafiających dokładnie w obowiązujący próg opłacalności, przy czym

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w niniejszej analizie został obliczony bez uwzględnienia wzrostu użyteczności z powodu zmniejszenia obawy przed stanami

hipoglikemicznymi, pomimo iż dane kliniczne pokazują, że ze stosowaniem semaglutynu wiąże się niskie ryzyko hipoglikemii. Nie uwzględniono również utraty użyteczności związanej z formą podania badanej interwencji (wstrzyknięcia podskórne). W przypadku porównania semaglutynu z inhibitorami SGLT-2 jako terapii dodanej do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika oraz z dostosowaniem insulinoterapii, jako terapii dodanej do insuliny bazowej (będącej w postaci roztworów /zawiesin do wstrzykiwań) i metforminy, podanie semaglutynu wiąże z jednym dodatkowym wstrzyknięciem podskórnym raz w tygodniu. Biorąc powyższe pod uwagę, uwzględnienie parametru związanego ze spadkiem użyteczności związanym z formą podania interwencji nie wydaje się mieć uzasadnienia i nie wpływa w sposób istotny na jakość analizy.

Nie zidentyfikowano innych ograniczeń dotyczących metodyki modelu oraz sposobu modelowania danych. Założenia metodyczne są jawne i dostępne w *CORE Manual* (dane wewnętrzne Wnioskodawcy). Wykorzystany model CORE jest dobrze rozwiniętym, wielokrotnie walidowanym (patrz rozdz. 8.4) i powszechnie akceptowanym modelem wykorzystywanym w cukrzycy.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych dla semaglutynu w populacji chorych z cukrzycą typu 2, w porównaniu z inhibitorami SGLT-2 oraz z dostosowaniem insulinoterapii, co stanowi ograniczenie analizy, ze względu na brak możliwości odniesienia wyników otrzymanych w ramach niniejszej analizy do założeń, metodyki i wyników pozostałych analiz ekonomicznych. Należy jednak podkreślić, że mechanizm działania leku jest dobrze rozpoznany, skuteczność kliniczna ugruntowana, a konsekwencje ekonomiczne dla leków z grupy agonistów receptora GLP-1 wielokrotnie przeanalizowane.

12 Dyskusja

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania semaglutylu podawanego podskórnie (Ozempic®) w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Wnioskowane wskazanie stanowi rozszerzenie wskazania, w którym finansowany jest obecnie semaglutyd podawany podskórnym, tj. leczenie cukrzycy typu 2, przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z określonym poziomem HbA_{1c} \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Niniejsza analiza obejmuje populację nieuwzględnioną w poprzednim wniosku refundacyjnym, a więc:

- chorych leczonych uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z BMI w zakresie 30-35 kg/m², oraz
- chorych leczonych uprzednio jednym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym i insuliną bazową, z BMI \geq 30 kg/m²,

W tak zdefiniowanej populacji chorych, mając na uwadze specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych, jako komparatory dla semaglutylu podawanego podskórnym przyjęto:

- u chorych leczonych \geq 2 OAD - inhibitory SGLT-2;
- u chorych leczonych \geq 1 OAD i insuliną bazową - intensyfikację leczenia insuliną.

Najnowsze wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2020 roku³² umiejscawiają leki z grupy agonistów receptora GLP-1, do których należy semaglutyd, w drugiej linii leczenia po niepowodzeniu metforminy oraz w trzeciej linii leczenia - po niepowodzeniu dwóch doustnych leków przeciwcukrzycowych (OAD). Należy przy tym wskazać, że zdecydowaną opcją preferowaną w przypadku postępowania z pacjentem nieosiągającym kontroli glikemii na metforminie jest dodanie do tego leku pochodnej sulfonilomocznika. Jedynie w przypadku wybranych sytuacji klinicznych (ryzyko hipoglikemii, inne przeciwwskazania do stosowania sulfonilomocznika) wyłączaających możliwość stosowania u chorego pochodnej sulfonilomocznika, rozważane są pozostałe opcje terapeutyczne, w tym agonści receptora GLP-1. Skojarzenie metforminy i pochodnej sulfonilomocznika stosowane jest u większości chorych zgodnie z wynikami badania Wittek 2012 (tj. u ponad 90%) - pilotażowego projektu Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce przeprowadzonego w latach 2006-2009.³⁵

Zgodnie z wytycznymi PTD z 2020 r. możliwe jest także zastosowanie analogów receptora GLP-1 w leczeniu cukrzycy typu 2 w połączeniu z insulinoterapią i metforminą.

W niniejszej analizie, docelowa populacja zawężona jest do podawania semaglutynu dopiero w przypadku nieskutecznej kontroli glikemii dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną bazową i co najmniej jednym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym.

W analizie wykorzystano założenia przedstawione w raporcie dla leku Ozempic (zlecenie z 11 marca 2019 r.). Raport został opublikowany na stronie AOTMiT i został pozytywnie zweryfikowany przez analityków Agencji, a lek otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT (rekomendacja nr 36/2019 z dnia 16 maja 2019 r.).

Z uwagi na ograniczenia danych dotyczących charakterystyki i wyników zdrowotnych dla wnioskowanej populacji chorych leczonych dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} ≥ 8%, BMI ≥ 30 kg/m² i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, populację podstawową analizy stanowią chorzy z cukrzycą typu 2 włączeni do badania SUSTAIN 4 (po nieskuteczności terapii metforminą i pochodną sulfonilomocznika) i badania SUSTAIN 5 (po nieskuteczności terapii insuliną bazową i metforminą), jako populacje najbardziej zbliżone do wnioskowanych. W badaniu SUSTAIN 4 semaglutyd i insulinę glarginę stosowano jako lek dodany do metforminy w monoterapii (48%) lub metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (52%), natomiast w badaniu SUSTAIN 5 semaglutyd i placebo stosowano jako lek dodany do insuliny w monoterapii (17%) lub insuliny w skojarzeniu z metforminą (83%). Pomimo włączenia do badań SUSTAIN 4 i SUSTAIN 5 chorych z HbA_{1c} w zakresie 7-10% oraz braku szczegółowych kryteriów włączenia w zakresie BMI w badaniach, wyjściowy poziom tych parametrów wynosił w badaniu SUSTAIN 4 odpowiednio HbA_{1c}=8,2% i BMI=33,0 kg/m², natomiast w badaniu SUSTAIN 5 - odpowiednio HbA_{1c}=8,4% i BMI=31,8 kg/m².

Dla badania SUSTAIN 4 zidentyfikowano dodatkowo analizę post hoc Capehorn 2020, w której przedstawiono charakterystykę i wyniki zdrowotne dla subpopulacji chorych leczonych semaglutynem po nieskuteczności terapii metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Z uwagi na ocenę porównania semaglutynu z inhibitorami SGLT-2 na podstawie metaanalizy sieciowej Kanters 2019 uwzględniającej populację całkowitą z badania SUSTAIN 4, w analizie podstawowej przyjęto charakterystykę i wyniki zdrowotne dla populacji całkowitej badania SUSTAIN 4. Subpopulacja chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika została uwzględniona w analizie wrażliwości.

W populacji chorych leczonych ≥ 2OAD w zakresie porównania z inhibitorami SGLT-2 jako komparator w analizie podstawowej przyjęto kanagliflozynę, z uwagi na najlepsze numerycznie wyniki kliniczne pod kątem redukcji HbA_{1c} z grupy inhibitorów SGLT-2. Pozostałe inhibitory SGLT-2 uwzględniono w analizie wrażliwości. W populacji chorych leczonych ≥ 1OAD i insuliną bazową jako komparator dla semaglutynu przyjęto intensyfikację leczenia insuliną (dostosowanie insulinoterapii).

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej wskazują, że



[REDAKTOWANE]

Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do niepewnych parametrów skuteczności i kosztów wskazywała na [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W zakresie porównania semaglutynu z dostosowaniem insulinoterapii w populacji chorych leczonych ≥ 1 OAD i insuliną bazową [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Tym samym pomimo zidentyfikowanych ograniczeń i naturalnej niepewności modelowanych danych wyniki charakteryzują się dużą spójnością [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Korzyści kliniczne leczenia semaglutydem wykraczają poza zakres przyjętej w niniejszej analizie perspektywy, tj. płatnika publicznego. Obejmują koszty pośrednie - koszty utraty produktywności związane z występowaniem przewlekłych powikłań. Z tego powodu można przypuszczać, że oszacowane współczynniki kosztów-użyteczności byłyby niższe w perspektywie społecznej. Co więcej, istnieje podgrupa pacjentów, u których nie można

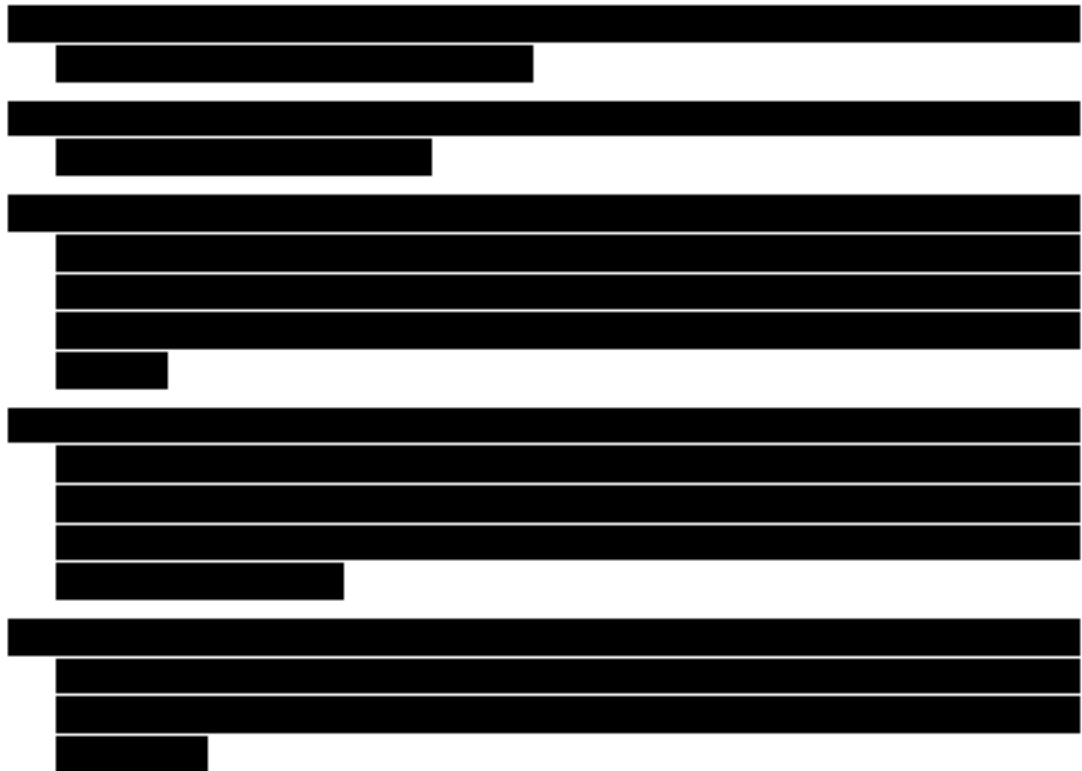
zintensyfikować leczenie ze względu na ryzyko hipoglikemii w następstwie intensyfikacji insulinoterapii.¹⁰

13 Wyniki końcowe

Poniżej przedstawiono wyniki analizy dla porównania semaglutynu (SEM) w dawce 1 mg i 0,5 mg z inhibitorami SGLT-2 (kanagliflozyna; CANA) jako terapia dodana do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika oraz z dostosowaniem insulinoterapii jako terapia dodana do insuliny i metforminy u chorych z cukrzycą typu 2.

Wyniki dla semaglutynu (SEM) 1 mg w porównaniu z inhibitorami SGLT-2:

- perspektywa NFZ:



- perspektywa wspólna:



Wyniki dla semaglutynu (SEM) 0,5 mg w porównaniu z inhibitorami SGLT-2:

- perspektywa NFZ:



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- perspektywa wspólna:

[Redacted text block]

Wyniki dla semaglutylu (SEM) 1 mg w porównaniu z dostosowaniem insulinoaterapii:

- perspektywa NFZ:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- perspektywa wspólna:

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Wyniki dla semaglutylu (SEM) 0,5 mg w porównaniu z dostosowaniem insulinoterapii:

- perspektywa NFZ:

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

- perspektywa wspólna:

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

14 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.^{1,26}

W celu oceny ekonomicznej stosowania semaglutynu w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} ≥ 8%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w Polsce zastosowano *CORE Diabetes Model* opracowany przez IMS. Zastosowany model (zwalidowany i opublikowany) uwzględnia wyjściową charakterystykę kohorty pacjentów, historię powikłań, obecne i przyszłe postępowanie w leczeniu cukrzycy wraz z leczeniem towarzyszącym, badania przesiewowe oraz zmiany w parametrach fizjologicznych zachodzące w czasie. Pozwala na oszacowanie rozwoju powikłań, średniej długości życia, QALY i całkowitych kosztów leczenia populacji. Zadanie analityczne polegało na dostosowaniu modelu do warunków polskich. Model sparametryzowano w oparciu o polskie dane kosztowe i parametry kliniczne (wyniki porównania analizowanych terapii i charakterystyki wyjściowe pacjentów w oparciu o opublikowane badania kliniczne SUSTAIN 4 i SUSTAIN 5, uzupełnione o dane Wnioskodawcy).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta (w ramach wariantu analizy wrażliwości).

Analizowaną populację stanowili dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną bazową i co najmniej jednym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym, z HbA_{1c} ≥ 8% i BMI ≥ 30 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Z uwagi na ograniczenia danych dotyczących charakterystyki i wyników zdrowotnych dla wnioskowanej populacji chorych, populację podstawową analizy stanowią chorzy z cukrzycą typu 2 włączeni do badań SUSTAIN 4 (populacja chorych leczonych ≥ 2OAD) i SUSTAIN 5 (populacja chorych leczonych ≥ 1OAD i insuliną bazową), **jako populację najbardziej zbliżone do wnioskowanej**.

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

Strategia analityczna, w tym sposób intensyfikacji terapii, odpowiada podejściu wykorzystanemu we wcześniejszej analizie ekonomicznej dla leku Ozempic, który został pozytywnie zweryfikowany przez analityków AOTMiT.^{1,16}

Populacja chorych leczonych ≥ 2OAD

Semaglutyd porównywano z inhibitorami SGLT-2: kanagliflozyna (analiza podstawowa; najlepsze numerycznie wyniki kliniczne pod kątem redukcji HbA_{1c} z grup inhibitorów SGLT-2), empagliflozyna i dapagliflozyna (analiza wrażliwości).

Analizowane terapie dodawane były do leczenia metforminą 2 g/d i pochodną sulfonilomocznika (glimepirydem; 4 mg/d) i stosowane były przez okres 3 lat. Po tym okresie u wszystkich chorych następowała intensyfikacja terapii (insulinoterapia w dawce 40 IU/d).

Charakterystykę populacji wejściowej oraz wskaźniki skuteczności dla semaglutynu zostały przyjęte z badania klinicznego SUSTAIN 4. W przypadku inhibitorów SGLT-2 (empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna) efekt leczenia przyjęto jak dla semaglutynu podawanego podskórnie w dawce 1 mg, po uwzględnieniu różnic wykazanych w metaanalizie sieciowej (patrz Analiza Kliniczna).

W zakresie porównania z inhibitorami SGLT-2 jako komparator w analizie podstawowej przyjęto kanagliflozynę, z uwagi na najlepsze numerycznie wyniki kliniczne pod kątem redukcji HbA_{1c} z grupy inhibitorów SGLT-2. Pozostałe inhibitory SGLT-2 uwzględniono w analizie wrażliwości.

Populacja chorych leczonych ≥1OAD i insuliną bazową

Komparator dla semaglutynu stanowiła intensyfikacja leczenia insuliną (dostosowanie insulinoterapii). Analizowane terapie dodawane były do leczenia metforminą (2 g/d) i insuliną bazową.

Wyjściową średnią dawkę dobową insuliny przyjęto na podstawie wyników badania SUSTAIN 5 w populacji całkowitej na 37,7 IU. W analizie przyjęto, że redukcja średniej dawki insuliny względem wartości wyjściowej będzie wynosiła 5,9 IU podczas stosowania semaglutynu 1 mg, 3,9 IU podczas stosowania semaglutynu 0,5 mg oraz 1,4 IU podczas dostosowania insulinoterapii (zgodnie z wynikami badania SUSTAIN 5). W związku z tym dawkę insuliny dodanej do semaglutynu 1 mg przyjęto na 31,8 IU, dodanej do semaglutynu 0,5 mg - na 33,8 IU, natomiast dawkę insuliny stosowanej w ramach dostosowania insulinoterapii przyjęto na 36,3 IU.

Analizowane terapie stosowane były przez okres 3 lat. Po tym okresie u wszystkich chorych następowała intensyfikacja terapii (insulinoterapia w dawce 40 IU/d).

Charakterystyka populacji wejściowej oraz wskaźniki skuteczności zostały przyjęte z badania klinicznego SUSTAIN 5.

Parametry dotyczące użyteczności stanów zdrowia zostały przyjęte zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu CORE. Parametry kosztowe oszacowano specyficznym dla polskiego systemu ochrony zdrowia.

Wnioskowaną cenę detaliczną dla semaglutynu przyjęto na [REDACTED]

Dla oszacowania niepewności parametrów przeprowadzono probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości.

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej wskazują, że [REDACTED]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do niepewnych parametrów skuteczności i kosztów wskazywała [Redacted]

[Redacted]

Dla warunków określonych w modelu semaglutyd jest lekiem, który przynosi pacjentowi korzyści w postaci wydłużenia lat życia skorygowanych o jakość. [Redacted]

[Redacted]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Semaglutyd podawany podskórnie jest dostępny w dwóch podtrzymujących dawkach 0,5 mg i 1 mg, co daje możliwość dostosowania dawki leku w zależności do potrzeb chorego. Jest to cecha wyróżniająca semaglutyd na tle leków z grupy SGLT-2, gdzie finansowane jest tylko po jednej dawce każdego leku. Przejście z dawki mniejszej na większą powoduje [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

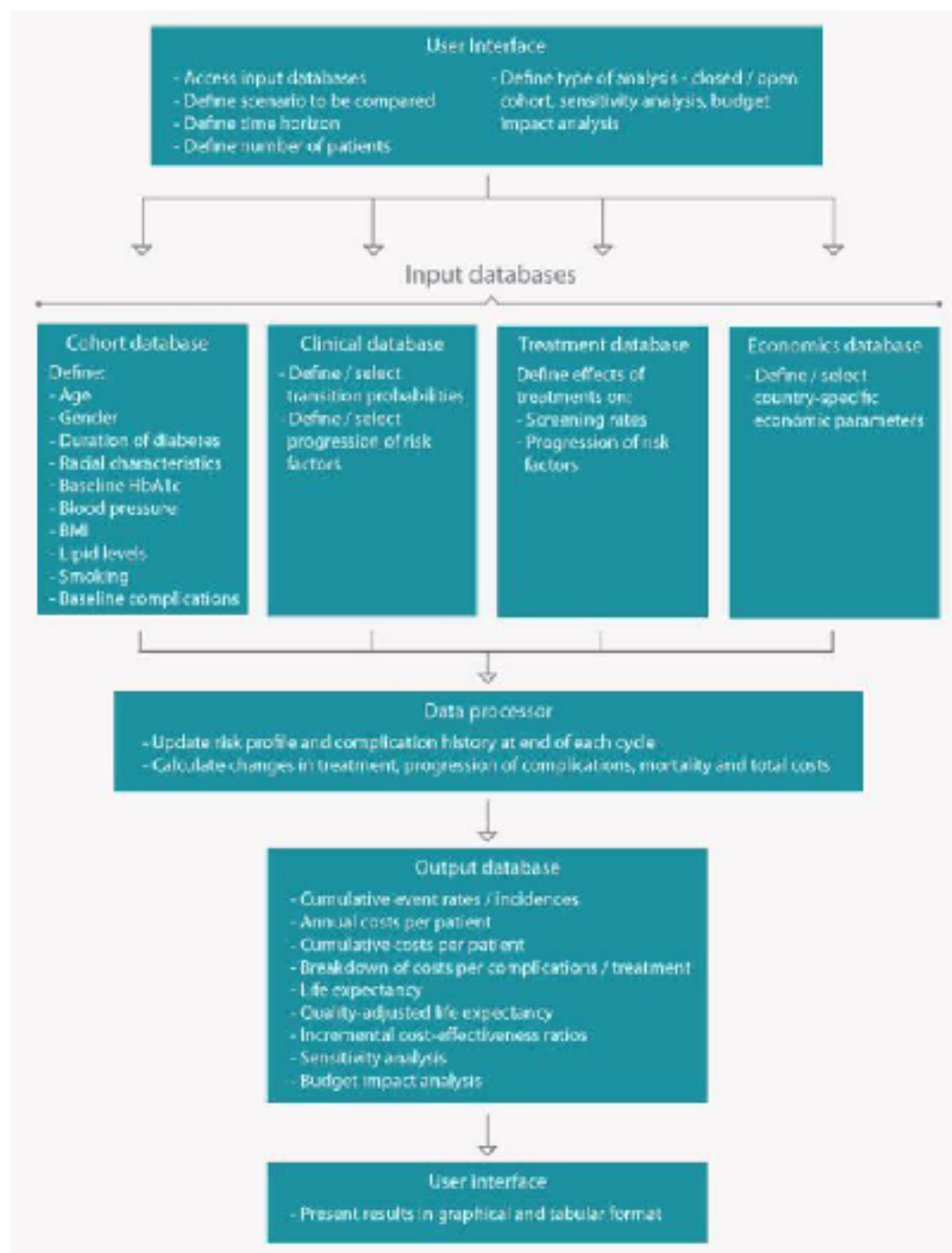
Wprowadzenie finansowania semaglutylu we wnioskowanej populacji umożliwi dostęp do rekomendowanej klinicznie grupy leków dla chorych nieuwzględnionych w poprzednim wniosku refundacyjnym. Otrzymane wyniki analizy ekonomicznej [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Aneksy

Aneks 1. Struktura modelu CORE

Ryc. 19. Struktura modelu CORE.



Źródło: IMS CORE Diabetes Model. <http://www.core-diabetes.com/Index.aspx?Page=About>. [dostęp 24.06.2020 r.]

Tab. 46. Charakterystyka subpopulacji chorych leczonych MET+SUL z badania SUSTAIN 4.

Charakterystyka	Średnie wartości	SD	Źródło
Dane demograficzne pacjentów			
Wiek początkowy, lata	57,4	10,4	Capehorn 2020
Okres trwania cukrzycy, lata	10,00	6,3	Capehorn 2020
Stosunek mężczyzn do kobiet	0,573		Capehorn 2020
Podstawowe czynniki ryzyka			
HbA _{1c} , %	8,3	0,9	Capehorn 2020
SBP, mmHg	133,1	15,8	Capehorn 2020
Cholesterol całkowity, mg/dl	174	42,54	Capehorn 2020
HDL, mg/dl	46,4	11,6	Capehorn 2020
LDL, mg/dl	92,8	34,8	Capehorn 2020
Stężenie trójglicerydów, mg/dl	186	124	Capehorn 2020
BMI, kg/m ²	32,5	6,6	Capehorn 2020
eGFR, ml/min/1.73m ²	98,6	27,0	Capehorn 2020
WHR	0,9	-	CORE default
Liczba papierosów na dzień	13	-	WHO 2009, ¹⁵¹ Ciecieski 2011, ¹⁵² The Tobacco Atlas 2016 ¹⁵³
Spożycie alkoholu, Cz/tydzień	7	-	WHO Poland 2010 ¹⁵⁴

Charakterystyka	Średnie wartości	SD	Źródło
Rasa			
Kaukaska	0,577	-	Capehorn 2020
Afroamerykanie	0,086	-	Capehorn 2020
Hiszpańska	0,172	-	Capehorn 2020
Amerykanie	0	-	Capehorn 2020
Azjaci/mieszkańcy wysp Pacyfiku	0,143	-	Capehorn 2020
Australijska (południowo-europejska)	0,022	-	Capehorn 2020, przyjęto, że 2,2% stanowią chorzy rasy australijskiej
Powikłania sercowo-naczyniowe			
Powikłania nefropatyczne			
Powikłania retinopatyczne			
Obrzęk plamki żółtej			

Charakterystyka	Średnie wartości	SD	Źródło
Zacma			
Stopa cukrzycowa			
Odsetek pacjentów z niezakażonym owrzodzeniem	0	-	Założenie
Odsetek pacjentów z zakażonym owrzodzeniem	0	-	Założenie
Odsetek pacjentów z wyleczonym owrzodzeniem	0	-	Założenie
Neuropatia			

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

Charakterystyka	Średnie wartości	SD	Źródło
[REDACTED]			
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]

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

Aneks 3. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia semaglutylem podawanym podskórnym w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonylomocznika lub insuliną bazową i metforminą.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.¹³⁵

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

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 29.05.2020 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████).

Nie odnaleziono analiz oceniających opłacalność leczenia semaglutylem w analizowanej populacji chorych w porównaniu z wybranymi komparatorami.

Tab. 48. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla semaglutylu podawanego podskórnym w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 29.05.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh]	235 462
#2	Cost allocation [mh]	2 004
#3	Cost-benefit analysis [mh]	80 588
#4	Cost control [mh]	33 021
#5	Cost savings [mh]	11 766
#6	Cost of illness [mh]	26 947
#7	Cost sharing [mh]	4 450
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	235 462
#9	semaglutide [NM]	150
#10	semaglutide [TW]	375
#11	Ozempic [TW]	12
#12	#9 OR #10 OR #11	375
#13	#8 AND #12	6

Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla semaglutylu podawanego podskórnym w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 29.05.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	83 721
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	150 296

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#3	'Cost of illness'/exp	18 953
#4	'Cost control'/exp	67 886
#5	'Cost minimization analysis'/exp	3 479
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	293 805
#7	'semaglutide '/exp	1 075
#8	semaglutide	1 135
#9	Ozempic	32
#10	#7 OR #8 OR #9	1 135
#11	#6 AND #10	55

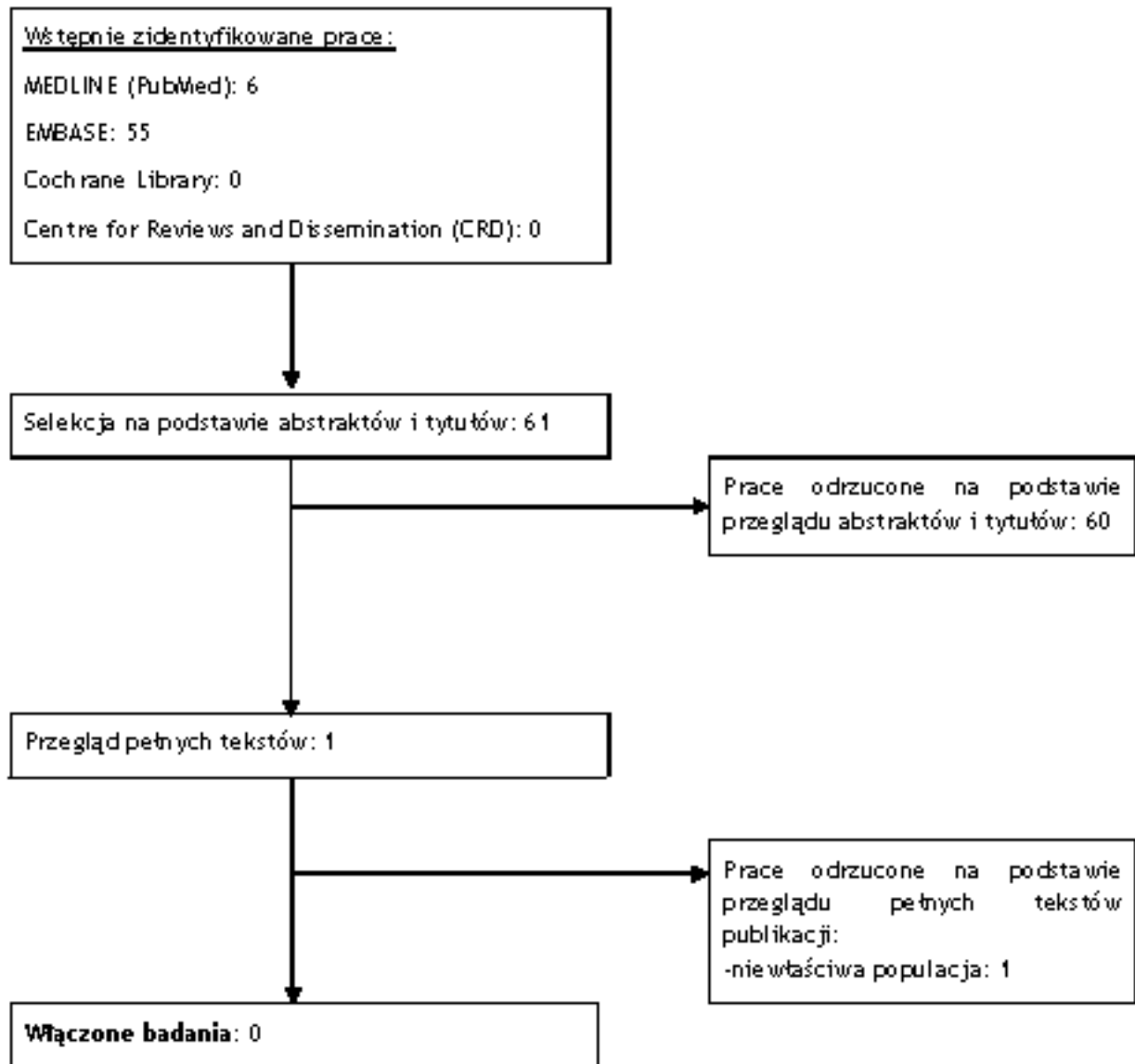
Tab. 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla semaglutylu podawanego podskórnie w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 29.05.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor [Costs and cost analysis] explode all trees	10 275
#2	MeSH descriptor [Cost-benefit analysis] explode all trees	6 799
#3	MeSH descriptor [Cost control] explode all trees	575
#4	MeSH descriptor [Cost savings] explode all trees	422
#5	MeSH descriptor [Cost of illness] explode all trees	803
#6	MeSH descriptor [Cost sharing] explode all trees	36
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	10 275
#8	semaglutide	368
#9	Ozempic	10
#10	#8 OR #9	368
#11	#7 AND #10	0

Tab. 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla semaglutylu podawanego podskórnie w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 29.05.2020 r.

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

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



Tab. 52. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Gorgojo-Martínez J. J., Malkin S. J. P., Martín V., Hallén N., Hunt B., Assessing the cost-effectiveness of a once-weekly GLP-1 analogue versus an SGLT-2 inhibitor in the Spanish setting: Once-weekly semaglutide versus empagliflozin, <i>Journal of Medical Economics</i> , 2020, 23:2, 193-203.	Niewłaściwa populacja

Aneks 4. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

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

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

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 29.05.2020 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 59 badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia spełniających kryteria niniejszego przeglądu.

Tab. 53. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*); dane na dzień 29.05.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utility [TIAB] OR disutility [TIAB] OR EQ5D [TIAB] OR SF36 [TIAB] OR QALY [TIAB]	230 163
#2	diabetes [TIAB] AND "type 2" [TIAB]	133 964
#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]	1 522 406
#4	#1 AND #2 AND #3	624

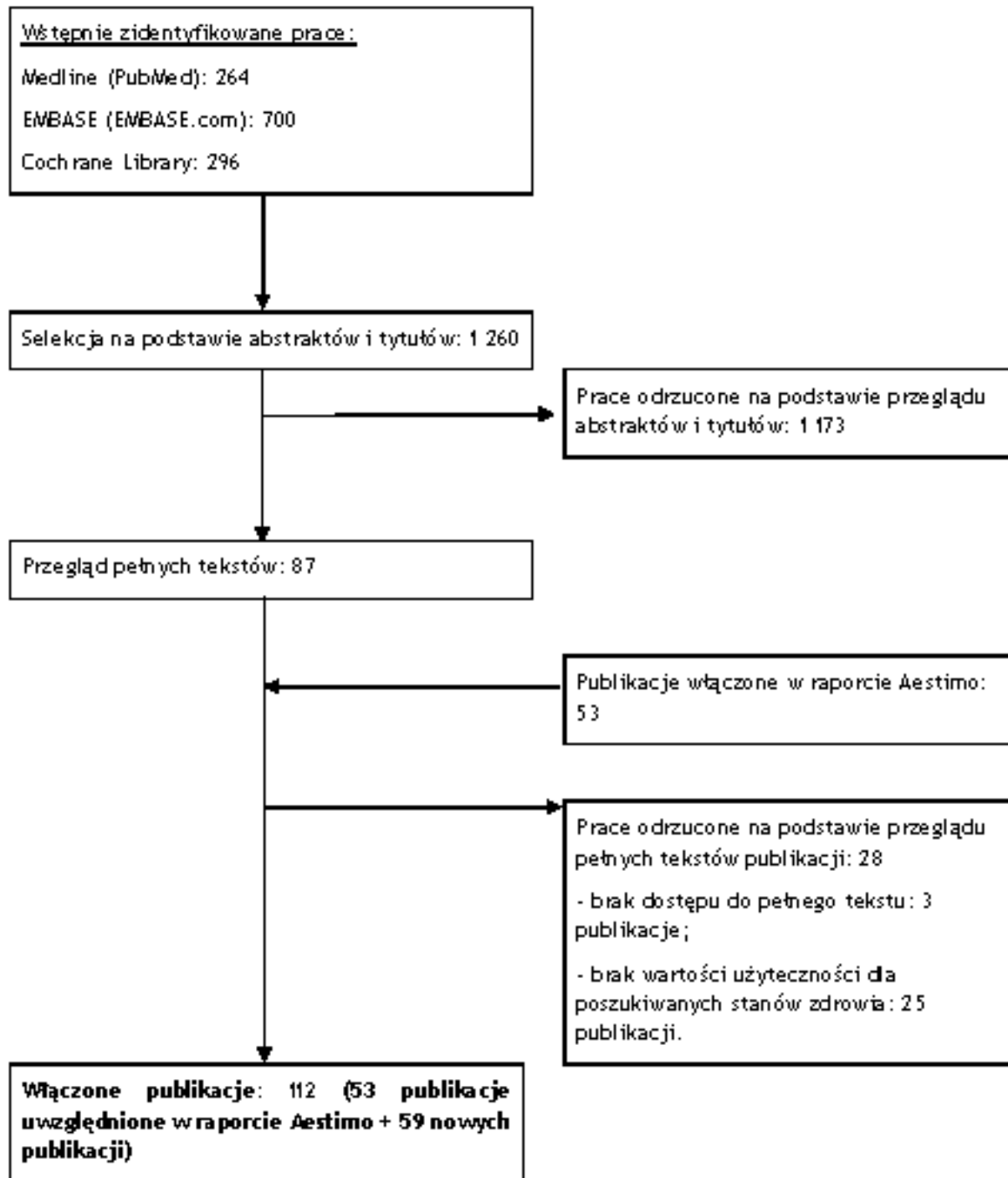
Tab. 54. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 29.05.2020 r.

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	292 082
#2	diabetes:ab,ti AND 'type 2':ab,ti	203 065
#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	2 132 994
#4	#1 AND #2 AND #3	748
#5	#4 AND [embase]lim	700

Tab. 55. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy The Cochrane Library; dane na dzień 29.05.2020 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	16 994
#2	diabetes:ti,ab,kw and 'type 2':ti,ab,kw	56 103
#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 'Backg round Diabetic Retinopathy':ti,ab,kw or 'Proliferative Diabetic Retinopathy':ti,ab,kw or 'macula r 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	285 011
#4	#1 AND #2 AND #3	296

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



Tab. 56. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Arifin 2019	Arifin B., Idrus L. R., van Asselt A. D. I., Purba F. D., Perwitasari D. A., Thobari J. A., Cao Q., Krabbe P. F. M., Postma M. J., Health-related quality of life in Indonesian type 2 diabetes mellitus outpatients measured with the Bahasa version of EQ-5D, <i>Qual Life Res.</i> 2019 28(5):1179-1190.
2	Arver 2014	Arver S., Luong B., Frischke A., Ghatnekar O., Stanisic S., Gulyteyev 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.
3	Babenko 2019	Babenko A. Y., Mosikian A. A., Lebedev D. L., Khrabrova E. A., Shlyakhto E. V., Mental state, psychoemotional status, quality of life and treatment compliance in patients with Type 2 diabetes mellitus, <i>J Comp Eff Res.</i> 2019 Jan 8(2):113-120.
4	Bidonde 2017	Bidonde J., Fage-Hund BC, Frønsdal KB, Lund UH, Robberstad B. FreeStyle Libre Flash Glucose Self-Monitoring System: A Single-Technology Assessment [Internet]. 2017 Aug. Report from the Norwegian Institute of Public Health No. 2017-07. NIPH Systematic Reviews.
5	Bilir 2018	Bilir SP, Hellmund R, Wehler E, Li H, Munakata J, Lamotte M. The Cost-effectiveness of a Flash Glucose Monitoring System for Management of Patients with Type 2 Diabetes Receiving Intensive Insulin Treatment in Sweden. <i>Eur Endocrinol.</i> 2018 Sep;14(2):80-85.
6	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.
7	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.
8	Briggs 2017	Briggs AH, Bhatt DL, Scirica BM, Raz I, Johnston KM, Szabo SM, Bergenheim K, Mukherjee J, Hirshberg B, Moseszon O. Health-related quality-of-life implications of cardiovascular events in individuals with type 2 diabetes mellitus: A subanalysis from the Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus (SAVOR)-TIMI 53 trial. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2017 Aug;130:24-33.
9	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.
10	Capel 2020	Capel M, Ciudin A, Mareque M, Rodríguez-Rincón RM, Simón S, Ojagüez, Cost-Effectiveness Analysis of Exenatide versus GLP-1 Receptor Agonists in Patients with Type 2 diabetes Mellitus, <i>Pharmacoecon Open.</i> 2020 Jun 4(2):277-286
11	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.
12	Cvetanović 2017	Cvetanović G, Stojiljković M, Miljković M. Estimation of the influence of hypoglycemia and body mass index on health-related quality of life, in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Vojnosanit Pregl</i> 2017; 74(9): 831-839.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
13	Dempsey 2018	Dempsey M, Mocański M, Langer J, Hunt B. Ideglira is Associated With Improved Short-Term Clinical Outcomes and Cost Savings Compared with Insulin Glargine U100 Plus Insulin Aspart in the U.S. <i>Endocr Pract.</i> 2018 Sep;24(9):796-804.
14	Drummond 2018	Drummond R, Malkin S, Du Preez M, Lee XY, Hunt B. The management of type 2 diabetes with fixed-ratio combination insulin degludec/liraglutide (IDegLira) versus basal-bolus therapy (insulin glargine U100 plus insulin aspart): A short-term cost-effectiveness analysis in the UK setting. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2018 Oct;20(10):2371-2378.
15	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.
16	Ericsson 2018	Ericsson Å, Glah D, Lorenzi M, Jansen JP, Fridhammar A. Cost-effectiveness of liraglutide versus lixisenatide as add-on therapies to basal insulin in type 2 diabetes. <i>PLoS One.</i> 2018 Feb 6;13(2):e0191953.
17	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.
18	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]
19	Gu 2017	Gu S, Wang X, Qiao Q, Gao W, Wang J, Dong H. Cost-effectiveness of exenatide twice daily vs insulin glargine as add-on therapy to oral antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes in China. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2017 Dec;19(12):1688-1697.
20	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.
21	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.
22	Jendle 2017	Jendle J, Sandberg A, Buchs S, Swinburn P, Hadi M, Levin LA. A utility valuation study assessing the impact of postprandial glucose control on quality of life of individuals with type 1 or type 2 diabetes. <i>J Patient Rep Outcomes.</i> 2017;2(1):20.
23	Johansen 2019	Johansen P, Håkan-Bloch J, Liu A. R., Bech P. G., Persson S., Leiter L. A., Cost Effectiveness of Once-Weekly Semaglutide Versus Once-Weekly Dulaglutide in the Treatment of Type 2 diabetes in Canada, <i>Pharmacoecon Open.</i> 2019;3(4):537-550.
24	Kansal 2019	Kansal A.; Reifsnider O.S.; Proskorovsky I.; Zheng Y.; Pfarr E.; George J.T.; Kandaswamy P.; Ruffolo A, Cost-effectiveness analysis of empagliflozin treatment in people with Type 2 diabetes and established cardiovascular disease in the EMPA-REG OUTCOME trial, <i>Diabetic Medicine</i> (2019) 36:11 (1494-1502).
25	Kiadaliri 2014	Kiadaliri AA, Gerdtham UG, Eliasson B, Carlsson KS. Cost-utility analysis of glucagon-like Peptide-1 agonists compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors or neutral protamine hagedom Basal insulin as add-on to

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		metformin in type 2 diabetes in Sweden. <i>Diabetes Ther.</i> 2014 Dec;5(2):591-607.
26	Lau 2019	Lau E., Salem A., Chan J. C. N., So W. Y., Kong A., Lamotte M., Luk A., Insulin glargine compared to neutral protamine Hagedom (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes uncontrolled with oral anti-diabetic agents alone in Hong Kong: a cost-effectiveness analysis, <i>Cost Eff Resour Alloc.</i> 2019 Jul 2;17:13.
27	Lalic 2018	Lalić N, Russel-Szymczyk M, Culic M, Tikkanen CK, Chubb B. Cost-Effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine U100 in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in Serbia. <i>Diabetes Ther.</i> 2018 Jun 9(3):1201-1216.
28	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.
29	Lin 2018	Lin YJ, Wang CY, Cheng SW, Ko Y. Patient preferences for diabetes-related complications in Taiwan. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2018 May 25:1-7.
30	Morales 2015	Morales C, de Luis D, de Arellano AR, Ferrario MG, Lizán L. Cost-Effectiveness Analysis of Insulin Detemir Compared to Neutral Protamine Hagedom (NPH) in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in Spain. <i>Diabetes Ther.</i> 2015 Dec;6(4):593-610.
31	Men 2020	Men P, Qu S, Luo W, Li C, Zhai S. Comparison of lixisenatide in combination with basal insulin vs other insulin regimens for the treatment of patients with type 2 diabetes inadequately controlled by basal insulin: Systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis, <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2020 Jan 22(1):107-115.
32	Nauck 2018	Nauck MA, Buse JB, Mann JFE, Pocock S, Bosch-Traberg H, Frimer-Larsen H, Ye Q, Gray A; LEADER Publication Committee for the LEADER Trial Investigators. Health-related quality of life in people with type 2 diabetes participating in the LEADER trial. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2018 Sep 27. doi: 10.1111/dom.13547. [Epub ahead of print]
33	Nauck 2019	Nauck MA, Buse JB, Mann JFE, Pocock S, Bosch-Traberg H, Frimer-Larsen H, Ye Q, Gray A; LEADER Publication Committee for the LEADER Trial Investigators. Health-related quality of life in people with type 2 diabetes participating in the LEADER trial, <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2019 Mar;21(3):525-532.
34	Neumann 2014	Neumann A, Schoffer D, 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.
35	Nguyen 2017	Nguyen HV, Finkelstein EA, Mital S, Gardner DS. Incremental cost-effectiveness of algorithm-driven genetic testing versus no testing for Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) in Singapore. <i>J Med Genet.</i> 2017 Nov;54(11):747-753.
36	Nguyen 2018	Nguyen E, Coleman CI, Kohn CG, Weeda ER. Ranolazine in patients with type 2 diabetes and chronic angina: A cost-effectiveness analysis and assessment of health-related quality-of-life. <i>Int J Cardiol.</i> 2018 Dec 15 273:34-38.
37	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.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
38	Pawaskar 2019	Pawaskar M, Bilir SP, Kowal S, Gonzalez C, Rajpathak S, Davies G. Cost-effectiveness of intensification with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes on metformin and sitagliptin vs direct intensification with insulin in the United Kingdom. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2019 Apr;21(4):1010-1017.
39	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.
40	Pollock 2018	Pollock RF, Chubb B, Valentine WJ, Heller S. Evaluating the cost-effectiveness of insulin detemir versus neutral protamine Hagedom insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes in the UK using a short-term modeling approach. <i>Diabetes Metab Syndr Obes.</i> 2018 May 16;11:217-226.
41	Pollock 2019	Pollock RF, Heller S, Pieber TR, Woo V, Gundgaard J, Hallén N, Luckevich M, Tutkunkardas D, Zinman B; DEVOTE Study Group. Short-term cost-utility of degludec versus glargine U100 for patients with type 2 diabetes at high risk of hypoglycaemia and cardiovascular events: A Canadian setting (DEVOTE 9). <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2019 Jul 21(7):1706-1714.
42	Ramos 2019	Ramos M, Foos V, Ustyugova A, Hau N, Gandhi P, Lamotte M. Cost-Effectiveness Analysis of Empagliflozin in Comparison to Sitagliptin and Saxagliptin Based on Cardiovascular Outcome Trials in Patients with Type 2 Diabetes and Established Cardiovascular Disease. <i>Diabetes Ther.</i> 2019 Dec;10(6):2153-2167.
43	Riandini 2018	Riandini T, Wee HL, Khoo EYH, Tai BC, Wang W, Koh GCH, Tai ES, Tavintharan S, Chandran K, Hwang SW, Venkataraman K. Functional status mediates the association between peripheral neuropathy and health-related quality of life in individuals with diabetes. <i>Acta Diabetol.</i> 2018 Feb;55(2):155-164.
44	Shafie 2018	Shafie AA, Ng CH, Thanimalai S, Haion N, Manocha AB. Estimating the utility value of hypoglycaemia according to severity and frequency using the visual analogue scale (VAS) and time trade-off (TTO) survey. <i>Journal of Diabetes and Metabolic Disorders</i> (2018) 17:2 (269-275).
45	Shah 2018	Shah D, Risebrough NA, Perdrizet J, Iyer NN, Gamble C, Dang-Tan T. Cost-effectiveness and budget impact of liraglutide in type 2 diabetes patients with elevated cardiovascular risk: a US-managed care perspective. <i>Clinicoecon Outcomes Res.</i> 2018 Nov 14;10:791-803.
46	Shao 2019	Shao H, Yang S, Fonseca V, Stoecker C, Shi L. Estimating Quality of Life Decrements Due to Diabetes Complications in the United States: The Health Utility Index (HUI) Diabetes Complication Equation. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2019 Jul;37(7):921-929.
47	Srisubut 2014	Srisubut 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.
48	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.
49	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.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
50	Thomas 2017	Thomas C, Sadler S, Breeze P, Squires H, Gillett M, Brennan A. Assessing the potential return on investment of the proposed UK NHS diabetes prevention programme in different population subgroups: an economic evaluation. <i>BMJ Open</i> . 2017 Aug 21;7(8):e014953.
51	Tu 2019	Tu Y, Wang L, Wei L, Xu Y, Han X, Han J, Yu H, Zheng C, Bao Y, Jia W. Cost-Utility of Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass in Chinese Patients with Type 2 diabetes and Obesity with a BMI \geq 27.5 kg/m ² : a Multi-Center Study with a 4-Year Follow-Up of Surgical Cohort, <i>Obes Surg</i> . 2019 Dec 29(12):3978-3986.
52	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.
53	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.
54	Wu 2017	Wu B, Zhang S, Lin H, Mou S. Prevention of renal failure in Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. <i>J Diabetes Investig</i> . 2017 Mar 10. doi: 10.1111/jdi.12653. [Epub ahead of print]
55	Wu 2018	Wu B, Wan X, Ma J. Cost-effectiveness of prevention and management of diabetic foot ulcer and amputation in a health resource-limited setting. <i>J Diabetes</i> . 2018 Apr;10(4):320-327.
56	Wu 2018b	Wu B, Zhang S, Lin H, Mou S. Prevention of renal failure in Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A cost-effectiveness analysis. <i>J Diabetes Investig</i> . 2018 Jan 9(1):152-161.
57	Yfantopoulos 2020	Yfantopoulos J, Chantzaras A. Health-related quality of life and health utilities in insulin-treated type 2 diabetes: the impact of related comorbidities/complications, <i>Eur J Health Econ</i> . 2020 Mar 3.
58	Zhang 2020	Zhang Y, Wu J, Chen Y, Shi L. EQ-5D-3L Decrements by Diabetes Complications and Comorbidities in China, <i>Diabetes Ther</i> . 2020 Apr;11(4):939-950.
59	Zhuang 2020	Zhuang Y, Ma QH, Pan CW, Lu J. Health-related quality of life in older Chinese patients with diabetes, <i>PLoS One</i> . 2020 Feb 27;15(2):e0229652

Tab. 57. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Albader AS, Albahlei S, Almishary M. Measuring Quality of Life in Type 2 Diabetic Patients at the Al-Wazarat Healthcare Center in Riyadh, <i>Cureus</i> . 2019 Dec 27;11(12):e6474.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
2	Barnett AH, Arnoldini S, Hunt B, Subramanian G, Hoxer CS. Switching from sitagliptin to liraglutide to manage patients with type 2 diabetes in the UK: A long-term cost-effectiveness analysis. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2018 Aug;20(8):1921-1927.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
3	Boels AM, Rutten G, Zuithoff N, de Wit A, Vos R. Effectiveness of diabetes self-management education via a smartphone application in insulin treated type 2 diabetes patients - design of a randomised controlled trial ('TRIGGER study'). <i>BMC Endocr Disord.</i> 2018 Oct 22;18(1):74.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
4	Davies MJ, Gah 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
5	de Wit M, Rondags SMPA, van Tulder MW, Snoek FJ, Bosmans JE. Cost-effectiveness of the psycho-educational blended (group and online) intervention HypoAware compared with usual care for people with Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes with problematic hypoglycaemia: analyses of a cluster-randomized controlled trial. <i>Diabet Med.</i> 2018 Feb;35(2):214-222.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
6	Fonda SJ, Graham C, Munakata J, Powers JM, Price D, Vigersky RA. The Cost-Effectiveness of Real-Time Continuous Glucose Monitoring (RT-CGM) in Type 2 Diabetes. <i>J Diabetes Sci Technol.</i> 2016 Jun 28;10(4):898-904.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
7	Gómez-Pimienta E., González-Castro T. B., Fresan A., Juárez-Rojop I. E., Martínez-López M. C., Barjau-Madrigal H. A., Ramírez-González I. R., Martínez-Villaseñor E., Rodríguez-Sánchez E., Villar-Soto M., López-Narváez M. L., Tovilla-Zarate C. A., Genis-Mendoza A. D., Decreased Quality of Life in Individuals with Type 2 diabetes Mellitus Is Associated with Emotional Distress, <i>Int J Environ Res Public Health.</i> 2019 Jul 25;16(15):2652.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
8	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
9	Hay JW, Lee PJ, Jin H, Guterman JJ, Gross-Schulman S, Ell K, Wu S. Cost-Effectiveness of a Technology-Facilitated Depression Care Management Adoption Model in Safety-Net Primary Care Patients with Type 2 Diabetes. <i>Value Health.</i> 2018 May;21(5):561-568.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
10	Hunt B, Kragh N, McConnachie CC, Valentine WJ, Rossi MC, Montagnoli R. Long-term Cost-effectiveness of Two GLP-1 Receptor Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in the Italian Setting: Liraglutide Versus Lixisenatide. <i>Clin Ther.</i> 2017 Jul;39(7):1347-1359.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
11	Jeffcoate W, Game F, Turtle-Savage V, Musgrove A, Price P, Tan W, Bradshaw L, Montgomery A, Fitzsimmons D, Farr A, Winfield T, Phillips C. Evaluation of the effectiveness and cost-effectiveness of lightweight fibreglass heel casts in the management of ulcers of the heel in diabetes: a randomised controlled trial. <i>Health Technol Assess.</i> 2017 May;21(34):1-92.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
12	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

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
13	Malkin SJP, Russel-Szymczyk M2, Liidemann G3, Völke W4,5, Hunt B. Once-Weekly Semaglutide Versus Once-Daily Liraglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes: A Long-Term Cost-Effectiveness Analysis in Estonia. <i>Diabetes Ther.</i> 2018 Dec 7. doi: 10.1007/s13300-018-0542-x. [Epub ahead of print]	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
14	Martino G., Catalano A., Bellone F., Russo G. T., Vicario C. M., Lasco A., Quattropani M. C., Morabito N., As Time Goes by: Anxiety Negatively Affects the Perceived Quality of Life in Patients With Type 2 diabetes of Long Duration, <i>Front Psychol.</i> 2019 Jul 31;10:1779	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
15	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
16	Mezquita-Raya P, Ramírez de Arellano A, Kragh N, Vega-Hernandez G, Pöhlmann J, Valentine WJ, Hunt B. Liraglutide Versus Lixisenatide: Long-Term Cost-Effectiveness of GLP-1 Receptor Agonist Therapy for the Treatment of Type 2 Diabetes in Spain. <i>Diabetes Ther.</i> 2017 Apr 8(2):401-415.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
17	Nobis S, Ebert DD, Lehr D, Smit F, Buntrock C, Berking M, Baumeister H, Snoek F, Funk B, Riper H. Web-based intervention for depressive symptoms in adults with types 1 and 2 diabetes mellitus: a health economic evaluation. <i>Br J Psychiatry.</i> 2018 Apr;212(4):199-206.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
18	Oksman E, Linna M, Hörhammer I, Lamintakanen J, Talja M. Cost-effectiveness analysis for a tele-based health coaching program for chronic disease in primary care. <i>BMC Health Serv Res.</i> 2017 Feb 15;17(1):138.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
19	Radcliff TA, Côté MJ, Whittington MD, Daniels MJ, Bobroff LB, Janicke DM, Perri MG. Cost-Effectiveness of Three Doses of a Behavioral Intervention to Prevent or Delay Type 2 diabetes in Rural Areas, <i>J Acad Nutr Diet.</i> 2019 Dec 30:52212-2672(19)31584-9.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
20	Russel-Szymczyk M., Valov V., Savova A., Manova M., Cost-effectiveness of insulin degludec versus insulin glargine U100 in adults with type 1 and type 2 diabetes mellitus in Bulgaria, <i>BMC Endocr Disord.</i> 2019;19(1):132	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
21	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
22	Shafie AA, Ng CH, Tan YP, Chaiyakunapruk N. Systematic Review of the Cost Effectiveness of Insulin Analogues in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2017 Feb;35(2):141-162.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
23	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

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
24	Torre E, Bruno GM, DiMatteo S, Martinotti C, Valentino MC, Bottaro LC, Colombo GL, Economic Evaluation of Dulaglutide vs Traditional Therapies: Implications of the Outcomes of the Rewind Study, Clinicoecon Outcomes Res. 2020 Apr 8;12:177-189	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
25	Tzanetakos C, Tentolouris N, Kourlaba G, Maniadakis N. Cost-Effectiveness of Dapagliflozin as Add-On to Metformin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Greece. Clin Drug Investig. 2016 Aug;36(8):649-59.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
26	Mratanapanu I, Romyen C, Chaivanijchaya K, Somphiphatphong S, Kattipatanapong W, Techagumpuch A, Kitisin K, Pungpapong SU, Tharavej C, Navicharem P, Boonchayaanant P, Udomsawaengsup S, Cost-Effectiveness Evaluation of Bariatric Surgery for Morbidly Obese with Diabetes Patients in Thailand, J Obes. 2019 Feb 3;2019:5383478.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
27	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? Diabetes Care. 2014;37(5):1338-45.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
28	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. PLoS One. 2016 Jun 15;11(6):e0156393.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia

Prace uwzględnione w raporcie Aestimo - patrz rozdz. 1.3.8.3 Użyteczności stanów zdrowia w raporcie Aestimo.⁵⁷

Aneks 5. Inne postępowanie medyczne - źródła danych CORE default

Tab. 58. Inne postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy (*other management*) - analiza podstawowa.

Kategoria parametrów	Analiza podstawowa (CORE default)	Źródło - zgodnie z danymi CORE
Leczenie towarzyszące		
Odsetek chorych stosujących kwas acetylosalicylowy w prewencji pierwotnej - <i>Prap 1^o prevention ASP</i>	0,456	Minshall ME, Oglesby AK, Wintle ME, et al. Estimating the long-term cost-effectiveness of exenatide in the United States: an adjunctive treatment for type 2 diabetes mellitus. <i>Value Health</i> 2008;11:22-33.
Odsetek chorych stosujących kwas acetylosalicylowy w prewencji wtórnej - <i>Prap 2^o prevention ASP</i>	0,755	The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med</i> 2008;358:2545-2559.
Odsetek chorych stosujących statyny w prewencji pierwotnej - <i>Prap 1^o prevention Statins</i>	0,450	Minshall ME, Oglesby AK, Wintle ME, et al. Estimating the long-term cost-effectiveness of exenatide in the United States: an adjunctive treatment for type 2 diabetes mellitus. <i>Value Health</i> 2008;11:22-33.
Odsetek chorych stosujących statyny w prewencji wtórnej - <i>Prap 2^o prevention Statins</i>	0,878	The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med</i> 2008;358:2545-2559.
Odsetek chorych stosujących inhibitory konwertazy angiotensyny w prewencji pierwotnej - <i>Prap 1^o prevention ACE-I</i>	0,500	Minshall ME, Oglesby AK, Wintle ME, et al. Estimating the long-term cost-effectiveness of exenatide in the United States: an adjunctive treatment for type 2 diabetes mellitus. <i>Value Health</i> 2008;11:22-33.
Odsetek chorych stosujących inhibitory konwertazy angiotensyny w prewencji wtórnej - <i>Prap 2^o prevention ACE-I</i>	0,708	The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med</i> 2008;358:2545-2559.
Diagnostyka		
Odsetek chorych uczestniczących w programie prewencji owrzodzenia stóp - <i>Prap on foot ulcer prevention program</i>	0,683	Saaddine et al. Improvements in Diabetes Processes of Care and Intermediate Outcomes: United States, 1988 - 2002. <i>Arch Intern Med.</i> 2006;144:465-474.

Kategoria parametrów	Analiza podstawowa (CORE default)	Źródło - zgodnie z danymi CORE
Odsetek chorych poddawanych diagnostyce chorób oczu - <i>Prop screened eye disease</i>	1,000	Ismail-Beigi F et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. <i>Lancet</i> 2010;376:419-430
Odsetek chorych poddawanych diagnostyce nefropatii - <i>Prop screened for renal disease</i>	1,000	Ismail-Beigi F et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. <i>Lancet</i> 2010;376:419-430
Odsetek chorych otrzymujących intensywną insulinoterapię po zawale mięśnia sercowego - <i>Prop receiving intensive insulin after MI</i>	0,877	McMullin J et al. Glycemic control in the ICU: a multicenter survey. <i>Intensive Care Med.</i> 2004;30(5):798-803.
Odsetek chorych z dodatkowym leczeniem owrzodzenia - <i>Prop treated with extra ulcer treatment</i>	0,570	Lyon KC. The Case for Evidence in Wound Care: Investigating Advanced Treatment Modalities in Healing Chronic Diabetic Lower Extremity Wounds. <i>J Wound Ostomy Continence Nurs.</i> 2008;35(6):585-590
Odsetek chorych badanych pod kątem depresji, bez powikłań - <i>Prop screened for depression - no complications</i>	0,830	Jones LE et al. Depression Screening Disparities Among Veterans with Diabetes Compared With the General Veteran Population. <i>Diabetes Care</i> 2007;30(9):2216-2221
Odsetek chorych badanych pod kątem depresji, z powikłaniami - <i>Prop screened for depression - complications</i>	0,830	Jones LE et al. Depression Screening Disparities Among Veterans with Diabetes Compared With the General Veteran Population. <i>Diabetes Care</i> 2007;30(9):2216-2221
Inne parametry		
Zmniejszenie zachorowalności na owrzodzenia stop po zastosowaniu programu prewencji - <i>Reduction in incidence FU with Prev Program</i>	0,310	O'Meara S, Cullum N, Majid M, Sheldon T. Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds; (4) diabetic foot ulceration. <i>Health Technol Assess.</i> 2000;4(21):1-237
Poprawa leczenia owrzodzeń po zastosowaniu dodatkowego leczenia - <i>Improvement in ulcer healing rate with extra ulcer treatment</i>	1,390	Kantor J, Margolis DJ: Treatment options for diabetic neuropathic foot ulcers: a cost-effectiveness analysis. <i>Dermatol Surg</i> 2001, 27(4):347-351

Kategoria parametrów	Analiza podstawowa (CORE default)	Źródło - zgodnie z danymi CORE
Zmniejszenie częstości amputacji po zastosowaniu programu prewencji - <i>Reduction in amputation rate with footcare</i>	0,340	O'Meara S, Cullum N, Majid M, Sheldon T. Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds; (4) diabetic foot ulceration. <i>Health Technol Assess.</i> 2000;4(21):1-237
Czułość testu diagnostycznego retinopatii - <i>Sensitivity eye screening</i>	0,920	Lopez-Bastida J, Cabrera-Lopez F, Semano-Aguilar P. Sensitivity and specificity of digital retinal imaging for screening diabetic retinopathy. <i>Diabet Med.</i> 2007 Apr;24(4):403-7.
Swoistość testu diagnostycznego retinopatii - <i>Specificity eye screening</i>	0,960	Lopez-Bastida J, Cabrera-Lopez F, Semano-Aguilar P. Sensitivity and specificity of digital retinal imaging for screening diabetic retinopathy. <i>Diabet Med.</i> 2007 Apr;24(4):403-7.
Czułość testu diagnostycznego na obecność GRP - <i>Sensitivity GPR screening</i>	0,830	Cortes SL, Martinez RH, Hernandez JL et al. Utility of the Dipstick Micraltest II in the screening of microalbuminuria of diabetes mellitus type 2 and essential hypertension. <i>Revista de Investigacion Clinica</i> 2006;58(3):190-197.
Czułość testu diagnostycznego na obecność mikroalbuminurii - <i>Sensitivity MAU screening</i>	0,830	Cortes SL, Martinez RH, Hernandez JL et al. Utility of the Dipstick Micraltest II in the screening of microalbuminuria of diabetes mellitus type 2 and essential hypertension. <i>Revista de Investigacion Clinica</i> 2006;58(3):190-197.
Swoistość testu diagnostycznego na obecność mikroalbuminurii - <i>Specificity renal screening</i>	0,960	Cortes SL, Martinez RH, Hernandez JL et al. Utility of the Dipstick Micraltest II in the screening of microalbuminuria of diabetes mellitus type 2 and essential hypertension. <i>Revista de Investigacion Clinica</i> 2006;58(3):190-197.

Aneks 6. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ¹⁴

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	9.1.1, 9.2.1,, 10.1.1, 10.2.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	9.1.1, 9.2.1, 10.1.1, 10.2.1 (PSA) 9.1.2, 9.2.2, 10.1.2, 10.2.2 (DSA)	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	8.4.1, Aneks 3. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	9.1.1, 9.2.1, 10.1.1, 10.2.1	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	9.1.1, 9.2.1, 10.1.1, 10.2.1	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	9.1.1, 9.2.1, 10.1.1, 10.2.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	9.1.1, 9.2.1, 10.1.1, 10.2.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	9.1.1, 9.2.1, 10.1.1, 10.2.1	tak
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	9.1.3, 9.2.3, 10.1.3, 10.2.3	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	Aneks 2. Populacja- charakterystyk (populacja), 8.2.2 (wyniki zdrowotne, 8.2.3 (użyteczność), 8.2.4 (parametry kosztowe), 8.2.5 (postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy) 8.5 (analiza wrażliwości)	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	4 (perspektywa), 5 (horyzont czasowy), 8.1 (ogólne), 8.2.1 (populacja), 8.2.2i 8.2.3 (parametry kliniczne - wyniki zdrowotne i użyteczność), 8.2.4 (parametry kosztowe), 8.3 (dyskontowanie), 8.5 (analiza wrażliwości), 8.6 (analiza progowa)	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	-	nie dotyczy
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a) i pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	██████████	█	██████████
	██████████	█	██████████
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia,	-	nie dotyczy
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt. 14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	-	nie dotyczy

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	8.3, 9, 10	tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	8.4.2, Aneks 4. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	8.5	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	8.5	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	9.1.2, 9.2.2, 10.1.2, 10.2.2	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	4, 9, 10	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	4, 9, 10	tak (w ramach analizy wrażliwości)
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	5	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	8.4.1, Aneks 3. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych 8.4.2, Aneks 4. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	

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

Spis rysunków

Ryc. 1. Struktura modelu CORE.	29
Ryc. 2. Wykres rozrzutu wyników obserwowanych vs przewidywane w modelu we wszystkich symulacjach walidacyjnych zewnętrznych (współczynnik $R^2=0,90$).	52
.....	84
.....	85
.....	86
.....	88
.....	90
.....	91
.....	92
.....	94
.....	97
.....	98
.....	99
.....	101
.....	103
.....	104
.....	105
.....	107
Ryc. 19. Struktura modelu CORE.	125
Ryc. 20. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla semaglutynu (diagram QUOROM/PRISMA).	137
Ryc. 21. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA).	140

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	11
.....	14
Tab. 3. Kolejne etapy leczenia.	20
Tab. 4. Schematy stosowane w badaniach SUSTAIN 4 i SUSTAIN 5.	23
Tab. 5. Wyniki porównania semaglutynu i inhibitorów SGLT-2 w populacji chorych leczonych \geq 2OAD - populacja całkowita.	33
Tab. 6. Wyniki porównania semaglutynu i inhibitorów SGLT-2 w populacji chorych leczonych \geq 2OAD - analiza wrażliwości.	34
Tab. 7. Wyniki porównania semaglutynu i inhibitorów SGLT-2 w populacji chorych leczonych \geq 2OAD - subpopulacja MET+SUL.	35
Tab. 8. Wyniki porównania skuteczności semaglutynu i intensyfikacji leczenia insuliną (dostosowanie insulinoterapii) w populacji całkowitej chorych z badania SUSTAIN 5.	36
Tab. 9. Skuteczność semaglutynu i intensyfikacji leczenia insuliną (dostosowanie insulinoterapii) uwzględniona w analizie wrażliwości.	37
Tab. 10. Wejściowe wartości użyteczności stanów zdrowotnych w modelu.	39
Tab. 11. Koszt leków przeciwcukrzycowych i igieł oraz pasków i nakłuwaczy do oznaczania stężenia glukozy we krwi wykorzystanych w niniejszej analizie (PLN).	43
Tab. 12. Roczny koszt semaglutynu, komparatora i intensywnej insulinoterapii wraz z leczeniem skojarzonym, igłami oraz paskami i nakłuwaczami do oznaczania stężenia glukozy we krwi (PLN).	44
Tab. 13. Łączny koszt leczenia powikłań cukrzycowych.	45
Tab. 14. Inne postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy (<i>other management</i>).	48
Tab. 15. Współczynniki R^2 w ramach przeprowadzonych walidacji w 2004 i 2013 r.	52
Tab. 16. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. .	56
Tab. 17. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd.	58
Tab. 18. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd2.	60
Tab. 19. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd3.	62
Tab. 20. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd4.	64
Tab. 21. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd5.	66
Tab. 22. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd6.	68
Tab. 23. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd7.	70

Tab. 24. Preferowane wartości użyteczności związane z powikłaniami cukrzycy typu 2 na podstawie Beaudet 2014.	73
Tab. 25. Scenariusze analizy wrażliwości: populacja chorych leczonych $\geq 20\text{AD}$ - semaglutyd vs inhibitor SGLT-2.	76
Tab. 26. Scenariusze analizy wrażliwości: populacja chorych leczonych $\geq 10\text{AD}$ i insuliną bazową - semaglutyd vs dostosowanie insul inoterapii.	78
.....	83
.....	84
.....	87
.....	88
.....	89
.....	90
.....	93
.....	94
.....	96
.....	97
.....	100
.....	101
.....	102
.....	103
.....	106
.....	107
.....	123
.....	123
Tab. 45. Charakterystyka popul acji całkowitej z badania SUSTAIN 4.	126
Tab. 46. Charakterystyka subpopulacji chorych leczonych MET+SUL z badania SUSTA IN 4.	129
Tab. 47. Charakterystyka popul acji całkowitej z badania SUSTAIN 5.	132
Tab. 48. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla semaglutynu podawanego podskórnymie w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 29.05.2020 r.	135

Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla semaglutynu podawanego podskórnym w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 29.05.2020 r.	135
Tab. 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla semaglutynu podawanego podskórnym w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 29.05.2020 r.	136
Tab. 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla semaglutynu podawanego podskórnym w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 29.05.2020 r.	136
Tab. 52. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	138
Tab. 53. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 29.05.2020 r.	138
Tab. 54. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 29.05.2020 r.	139
Tab. 55. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> ; dane na dzień 29.05.2020 r.	139
Tab. 56. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.	141
Tab. 57. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.	145
Tab. 58. Inne postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy (<i>other management</i>) - analiza podstawowa.	149

Piśmiennictwo

¹ Ozempic zlecenie 56 /2019. <http://bipold.ao tm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materiały-2019/5966-56-2019-zlc> [dostęp 25.06.2020 r.]

² ██████████ Semaglutyd (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2020.

³ ██████████ Semaglutyd podawany podskórnymie (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza kliniczna. Warszawa, 2020.

⁴ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r> [dostęp 18.05.2020 r.]

⁵ 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 18.05.2020 r.]

⁶ IMS CORE Diabetes Model. <http://www.core-diabetes.com/login.asp> [dostęp 18.06.2020 r.]

⁷ Brändle M, Herman WH. The CORE Diabetes Model. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1-3.

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ Smith I. New Product Assessment Form. Liraglutide. SMC 2007.

¹¹ Arora VR, Bain SC, Cariou B, Piletič M, Rose L, Axelsen M, Rowe E, DeVries JH. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 May;5(5):355-366.

¹² Kanters S., Wilkinson L., Viazic H., Sharma R., Lopes S., Popoff E., Druyts E., Comparative efficacy of once-weekly semaglutide versus SGLT-2 inhibitors in patients inadequately controlled with one to two oral antidiabetic drugs: a systematic literature review and network meta-analysis, *BMJ Open.* 2019 Jul 23;9(7):e023458.

¹³ Rodbard H. W., Lingvay I., Reed J., de la Rosa R., Rose L., Sugimoto D., Araki E., Chu P. L., Wjajasinghe N., Norwood P., Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial, *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(6), 2291-2301.

¹⁴ 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://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> [dostęp 18.06.2020 r.]

¹⁵ 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_h_ta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf [dostęp 18.06.2020 r.]

¹⁶ CEA Ozempic.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/056/AW/56_%20aw_ot.%204330.9.2019_ozempic_ae_30.04.2019.pdf [dostęp 24.06.2020 r.]

¹⁷ CEA Victoza.

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/080/AW/80_AW_4350_12_Victoza_liraglutyd_AE.pdf [dostęp 24.06.2020 r.]

¹⁸ Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia. Przeciętne dalsze trwania życia w latach 1950-2018. http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice_1,1.html [dostęp 10.06.2018 r.]

¹⁹ Narodowy Fundusz Zdrowia. Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. Dane za grudzień 2019 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62020iii-6527.html> [dostęp 10.06.2020 r.]

²⁰ ATC/DDD Index 2019. WHO. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [dostęp 18.06.2020 r.]

²¹ 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.

²² 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.

²³ CEA Trulicity.

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/078/AW/078_AW_OT_4350_11_2017_Trulicity_AE.pdf [dostęp 18.06.2020 r.]

²⁴ 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 Whioskodawcy].

²⁵ Capehorn M., Ghani Y., Hindsberger C., Johansen P., Jódar E., Once-Weekly Semaglutide Reduces HbA_{1c} and Body Weight in Patients with Type 2 Diabetes Regardless of Background Common OAD: a Subgroup Analysis from SUSTAIN 2-4 and 10, *Diabetes Ther*. 2020 Mar 19. doi: 10.1007/s13300-020-00796-z. Online ahead of print.

²⁶ Zinman B, Arora VR, Buse JB, Cariou B, Harris SB, Hoff ST, Pedersen KB, Tarp-Johansen MJ, Araki E; PIONEER 8 Investigators. Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial. *Diabetes Care*. 2019 Dec;42(12):2262-2271.

²⁷ UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007 Jun;50(6):1140-7.

²⁸ 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.

²⁹ Ozempic®. Ch PL. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 24.06.2020 r.]

³⁰ Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2018). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. 2018, tom 4, nr 1.

³¹ Zinman 2019. 985-P: Oral Semaglutide as Add-On to Insulin in T2D: PIONEER 8. *Diabetes* 2019 Jun; 68 (Supplement 1). <https://doi.org/10.2337/db19-985-P>. https://diabetes.diabetesjournals.org/content/68/Supplement_1/985-P [dostęp 16.06.2020 r.]

³² Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2020). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2020. *Diabetologia Praktyczna*, 2020, 6(1).

- ⁴⁵ Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa. <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/> [dostęp 24.06.2020 r.].
- ⁴⁶ Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o umowach. <http://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> [dostęp 18.06.2020 r.].
- ⁴⁷ ██████████ CORE DIABETES MODEL. Polskie dane kosztowe. Aktualizacja 2017. Warszawa, kwiecień 2017.
- ⁴⁸ AWA Lantus. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/144/AWA/144_AWA_OT_4350_22_Lantus_cukrzyca_typ2_2014.09.01.pdf [dostęp 18.06.2020 r.]
- ⁴⁹ CEA Levemir. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/176/AW/AW_3_AE_Levemir_2014.09.05.pdf [dostęp 18.06.2020 r.]
- ⁵⁰ AWA Invokana. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/156/AWA/156_AWA_OT-4350_27_INVOKANA_kanaglifozyna_cukrzyca_typu_2_2014.08.29.pdf [dostęp 18.06.2020 r.]
- ⁵¹ Komunikat Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 15 stycznia 2018 r. w sprawie średniorocznego wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych ogółem w 2017 r. https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/komunikat-w-sprawie-sredniorocznego-wskaznika-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-ogolem-w-2017-r-,50_5.html [dostęp: 08.06.2020 r.]
- ⁵² Komunikat Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 15 stycznia 2019 r. w sprawie średniorocznego wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych ogółem w 2018 r. https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/komunikat-w-sprawie-sredniorocznego-wskaznika-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-ogolem-w-2018-r-,50_6.html [dostęp: 08.06.2020 r.]
- ⁵³ Komunikat Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 15 stycznia 2020 r. w sprawie średniorocznego wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych ogółem w 2019 r. https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/komunikat-w-sprawie-sredniorocznego-wskaznika-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-ogolem-w-2019-r-,50_7.html [dostęp: 08.06.2020 r.]
- ⁵⁴ 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.
- ⁵⁵ 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.
- ⁵⁶ 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.
- ⁵⁷ 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.
- ⁵⁸ 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.
- ⁵⁹ 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.
- ⁶⁰ Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (addition europe): a cluster-randomised trial. *Lancet* 2011 ;378(9786):156-67.
- ⁶¹ 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.

²⁰ 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.

²¹ 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.

²² 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.

²³ 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 Whioskodawcy].

²⁴ 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.

²⁵ 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.

²⁶ IMS CORE Diabetes Model. <http://www.core-diabetes.com/Index.aspx?Page=About>. [dostęp 18.06.2020 r.]

²⁷ Levemir® (insulina detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza ekonomiczna. Wersja 2.1. Kraków 2014.

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/176/AW/AW_3_AE_Levemir_2014.09.05.pdf [dostęp 18.06.2020 r.]

²⁸ Arver S, Luong B, Fraschke A, Ghatnekar O, Stanisic S, Gulyteyev D, Müller E. Is testosterone replacement therapy in males with hypogonadism cost-effective? An analysis in Sweden. *J Sex Med*. 2014 Jan;11(1):262-72.

²⁹ Borisenko O, Adam D, Funch-Jensen P, Ahmed AR, Zhang R, Colpan Z, Hedenbro J. Bariatric Surgery can Lead to Net Cost Savings to Health Care Systems: Results from a Comprehensive European Decision Analytic Model. *Obes Surg*. 2015 Sep 25(9):1559-68.

³⁰ Brennan VK, Mauskopf J, Colosia AD, Copley-Merriman C, Hass B, Palencia R. Utility estimates for patients with Type 2 diabetes mellitus after experiencing a myocardial infarction or stroke: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015 Feb;15(1):111-23.

³¹ Campbell F, Holmes M, Everson-Hock E, Davis S, Buckley Woods H, Anokye N, Tappenden P, Kaltenthaler E. A systematic review and economic evaluation of exercise referral schemes in primary care: a short report. *Health Technol Assess*. 2015 Jul;19(60):1-110.

³² Charokopou M, McEwan P, Lister S, Callan L, Bergenheim K, Tolley K, Postema R, Townsend R, Roudaut M. The cost-effectiveness of dapagliflozin versus sulfonylurea as an add-on to metformin in the treatment of Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2015 Jul;32(7):890-8.

³³ Ericsson Å, Lundqvist A. Cost Effectiveness of Insulin Degludec Plus Liraglutide (IDegLira) in a Fixed Combination for Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus in Sweden. *Appl Health Econ Health Policy*. 2017 Apr;15(2):237-248.

- ⁴⁴ Evans M, Wolden M, Gundgaard J, Chubb B, Christensen T. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine for patients with type 2 diabetes treated with basal insulin - from the UK health care cost perspective. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Apr;16(4):366-75.
- ⁴⁵ Evans M, Chubb B, Gundgaard J. Cost-effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Adults with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther.* 2017 Feb 16. doi: 10.1007/s13300-017-0236-9. [Epub ahead of print]
- ⁴⁶ van Haalen HG, Pompen M, Bergenheim K, McEwan P, Townsend R, Roudaut M. Cost effectiveness of adding dapagliflozin to insulin for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the Netherlands. *Clin Drug Investig.* 2014 Feb;34(2):135-46.
- ⁴⁷ Hayes A, Arima H, Woodward M, Chalmers J, Poulter N, Hamet P, Clarke P. Changes in Quality of Life Associated with Complications of Diabetes: Results from the ADVANCE Study. *Value in Health* 2016 ;19:36-41.
- ⁴⁸ Kiadaliri AA, Gerdtham UG, Eliasson B, Carlsson KS. Cost-utility analysis of glucagon-like Peptide-1 agonists compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors or neutral protamine hagedom Basal insulin as add-on to metformin in type 2 diabetes in Sweden. *Diabetes Ther.* 2014 Dec ;5(2):591-607.
- ⁴⁹ Lane S, Levy AR, Mukherjee J, Sambrook J, Tidesley H. The impact on utilities of differences in body weight among Canadian patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2014 Jul ;30(7):1267-73.
- ⁵⁰ Morales C, de Luis D, de Arellano AR, Ferrario MG, Lizán L. Cost-Effectiveness Analysis of Insulin Detemir Compared to Neutral Protamine Hagedom (NPH) in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in Spain. *Diabetes Ther.* 2015 Dec ;6(4):593-610.
- ⁵¹ Neumann A, Schoffer D, Norström F, Norberg M, Klug SJ, Lindholm L. Health-related quality of life for pre-diabetic states and type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study in Västerbotten Sweden. *Health Qual Life Outcomes.* 2014 Oct 24;12:150.
- ⁵² Pan CW, Sun HP, Zhou HJ, Ma Q, Xu Y, Luo N, Wang P. Valuing Health-Related Quality of Life in Type 2 Diabetes Patients in China. *Med Decis Making.* 2016 Feb;36(2):234-41.
- ⁵³ Pérez A, Mezquita Raya P, Ramírez de Arellano A, Briones T, Hunt B, Valentine WJ. Cost-Effectiveness Analysis of Incretin Therapy for Type 2 Diabetes in Spain: 1.8 mg Liraglutide Versus Sitagliptin. *Diabetes Ther.* 2015 Mar;6(1):61-74.
- ⁵⁴ Srisubat A, Sriratanaban J, Ngamkiatphaisan S, Tungsanga K. Cost-effectiveness of annual microalbuminuria screening in Thai diabetics. *Asian Biomedicine* 2014 8(3):371-9.
- ⁵⁵ Steen Carlsson K, Persson U. Cost-effectiveness of add-on treatments to metformin in a Swedish setting: liraglutide vs sulphonylurea or sitagliptin. *J Med Econ.* 2014 Sep;17(9):658-69.
- ⁵⁶ Tao L, Wilson EC, Wareham NJ, Sandbaek A, Rutten GE, Lauritzen T, Khunti K, Davies MJ, Borch-Johnsen K, Griffin SJ, Simmons RK. Cost-effectiveness of intensive multifactorial treatment compared with routine care for individuals with screen-detected Type 2 diabetes: analysis of the ADDITION-UK cluster-randomized controlled trial. *Diabet Med.* 2015 Jul ;32(7):907-19.
- ⁵⁷ Valentine WJ, Curtis BH, Pollock RF, Van Brunt K, Paczkowski R, Brändle M, Boye KS, Kendall DM. Is the current standard of care leading to cost-effective outcomes for patients with type 2 diabetes requiring insulin? A long-term health economic analysis for the UK. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015 Jul ;109(1):95-103.
- ⁵⁸ Vriato D, Calado F, Gruenberger JB, Ong SH, Carvalho D, Silva-Nunes J, Johal S, Mana R. Cost-effectiveness of metformin plus vildagliptin compared with metformin plus sulphonylurea for the

treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: a Portuguese healthcare system perspective. *J Med Econ.* 2014 Jul ;17 (7):499-507.

¹⁹ Wu B, Zhang S, Lin H1, Mou S. Prevention of renal failure in Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. *J Diabetes Investig.* 2017 Mar 10. doi: 10.1111/jdi.12653. [Epub ahead of print]

²⁰ Bidonde J, Fagelund BC, Frønsdal KB, Lund UH, Robberstad B. FreeStyle Libre Flash Glucose Self-Monitoring System: A Single-Technology Assessment [Internet]. 2017 Aug. Report from the Norwegian Institute of Public Health No. 2017-07. NIPH Systematic Reviews.

²¹ Bilir SP, Hellmund R, Wöhler E, Li H, Munakata J, Lamotte M. The Cost-effectiveness of a Flash Glucose Monitoring System for Management of Patients with Type 2 Diabetes Receiving Intensive Insulin Treatment in Sweden. *Eur Endocrinol.* 2018 Sep ;14(2):80-85.

²² Briggs AH, Bhatt DL, Scirica BM, Raz I, Johnston KM, Szabo SM, Bergenheim K, Mukherjee J, Hirshberg B, Mosenzon O. Health-related quality-of-life implications of cardiovascular events in individuals with type 2 diabetes mellitus: A subanalysis from the Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus (SAVOR)-TIMI 53 trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Aug ;130:24-33.

²³ Cvetanović G, Stojiljković M, Miljković M. Estimation of the influence of hypoglycemia and body mass index on health-related quality of life, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Vojnosanit Pregl* 2017 ; 74(9): 831-839.

²⁴ Dempsey M, Mocański M, Langer J, Hunt B. Ideglira is Associated With Improved Short-Term Clinical Outcomes and Cost Savings Compared with Insulin Glargine U100 Plus Insulin Aspart in the U.S. *Endocr Pract.* 2018 Sep ;24(9):796-804.

²⁵ Drummond R, Malkin S, Du Preez M, Lee XY, Hunt B. The management of type 2 diabetes with fixed-ratio combination insulin degludec/liraglutide (IDegLira) versus basal-bolus therapy (insulin glargine U100 plus insulin aspart): A short-term cost-effectiveness analysis in the UK setting. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Oct ;20(10):2371-2378.

²⁶ Ericsson Å, Grah D, Lorenzi M, Jansen JP, Fridhammar A. Cost-effectiveness of liraglutide versus lixisenatide as add-on therapies to basal insulin in type 2 diabetes. *PLoS One.* 2018 Feb 6 ;13(2):e0191953.

²⁷ Gu S, Wang X, Qiao Q, Gao W, Wang J, Dong H. Cost-effectiveness of exenatide twice daily vs insulin glargine as add-on therapy to oral antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes in China. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Dec ;19(12):1688-1697.

²⁸ Jendle J, Sandberg A, Buchs S, Swinburn P, Hadi M, Levin LÅ. A utility valuation study assessing the impact of postprandial glucose control on quality of life of individuals with type 1 or type 2 diabetes. *J Patient Rep Outcomes.* 2017 ;2(1):20.

²⁹ Lalić N, Russel-Szymczyk M, Culic M, Tikkanen CK, Chubb B. Cost-Effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine U100 in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in Serbia. *Diabetes Ther.* 2018 Jun ;9(3):1201-1216.

³⁰ Lin YJ, Wang CY, Cheng SW, Ko Y. Patient preferences for diabetes-related complications in Taiwan. *Curr Med Res Opin.* 2018 May 25:1-7.

³¹ Nauck MA, Buse JB, Mann JFE, Pocock S, Bosch-Traberger H, Frimer-Larsen H, Ye Q, Gray A; LEADER Publication Committee for the LEADER Trial Investigators. Health-related quality of life in people with type 2 diabetes participating in the LEADER trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Sep 27. doi: 10.1111/dom.13547. [Epub ahead of print]

- ⁹⁸ Nguyen HV, Finkelstein EA, Mital S, Gardner DS. Incremental cost-effectiveness of algorithm-driven genetic testing versus no testing for Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) in Singapore. *J Med Genet*. 2017 Nov;54(11):747-753.
- ⁹⁹ Nguyen E, Coleman CI, Kohn CG, Weeda ER. Ranolazine in patients with type 2 diabetes and chronic angina: A cost-effectiveness analysis and assessment of health-related quality-of-life. *Int J Cardiol*. 2018 Dec 15;273:34-38.
- ¹⁰⁰ Pollock RF, Chubb B, Valentine WJ, Heller S. Evaluating the cost-effectiveness of insulin detemir versus neutral protamine Hagedom insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes in the UK using a short-term modeling approach. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018 May 16;11:217-226.
- ¹⁰¹ Riandini T, Wee HL, Khoo EYH, Tai BC, Wang W, Koh GCH, Tai ES, Tavintharan S, Chandran K, Hwang SW, Venkataraman K. Functional status mediates the association between peripheral neuropathy and health-related quality of life in individuals with diabetes. *Acta Diabetol*. 2018 Feb;55(2):155-164.
- ¹⁰² Shafie AA, Ng CH, Thanimalai S, Haron N, Manocha AB. Estimating the utility value of hypoglycaemia according to severity and frequency using the visual analogue scale (VAS) and time trade-off (TTO) survey. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. <https://doi.org/10.1007/s40200-018-0369-z>
- ¹⁰³ Shah D, Risebrough NA, Perdrizet J, Iyer NN, Gamble C, Dang-Tan T. Cost-effectiveness and budget impact of liraglutide in type 2 diabetes patients with elevated cardiovascular risk: a US-managed care perspective. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2018 Nov 14;10:791-803.
- ¹⁰⁴ Thomas C, Sadler S, Breeze P, Squires H, Gillett M, Brennan A. Assessing the potential return on investment of the proposed UK NHS diabetes prevention programme in different population subgroups: an economic evaluation. *BMJ Open*. 2017 Aug 21;7(8):e014953.
- ¹⁰⁵ Wu B, Wan X, Ma J. Cost-effectiveness of prevention and management of diabetic foot ulcer and amputation in a health resource-limited setting. *J Diabetes*. 2018 Apr;10(4):320-327.
- ¹⁰⁶ Wu B, Zhang S, Lin H, Mou S. Prevention of renal failure in Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A cost-effectiveness analysis. *J Diabetes Investig*. 2018 Jan;9(1):152-161.
- ¹⁰⁷ Arifin B, Idrus L. R., van Asselt A. D. I., Purba F. D., Perwitasari D. A., Thobari J. A., Cao Q., Krabbe P. F. M., Postma M. J., Health-related quality of life in Indonesian type 2 diabetes mellitus outpatients measured with the Bahasa version of EQ-5D. *Qual Life Res*. 2019 28(5):1179-1190.
- ¹⁰⁸ Babenko A. Y., Mosikian A. A., Lebedev D. L., Khrabrova E. A., Shlyakhto E. V., Mental state, psychoemotional status, quality of life and treatment compliance in patients with Type 2 diabetes mellitus. *J Comp Eff Res*. 2019 Jan;8(2):113-120.
- ¹⁰⁹ Capel M, Ciudin A, Mareque M, Rodríguez-Rincón RM, Simón S, Oyagüez, Cost-Effectiveness Analysis of Exenatide versus GLP-1 Receptor Agonists in Patients with Type 2 diabetes Mellitus. *Pharmacoecon Open*. 2020 Jun;4(2):277-286.
- ¹¹⁰ Johansen P., Håkan-Bloch J., Liu A. R., Bech P. G., Persson S., Leiter L. A., Cost Effectiveness of Once-Weekly Semaglutide Versus Once-Weekly Dulaglutide in the Treatment of Type 2 diabetes in Canada. *Pharmacoecon Open*. 2019;3(4):537-550.
- ¹¹¹ Kansal A.; Reifsnider D.S.; Proskorovsky I.; Zheng Y.; Pfarr E.; George J.T.; Kandaswamy P.; Ruffolo A, Cost-effectiveness analysis of empagliflozin treatment in people with Type 2 diabetes and established cardiovascular disease in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetic Medicine* (2019) 36:11 (1494-1502).
- ¹¹² Lau E., Salem A., Chan J. C. N., So W. Y., Kong A., Lamotte M., Luk A., Insulin glargine compared to neutral protamine Hagedom (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes uncontrolled with oral anti-diabetic agents alone in Hong Kong: a cost-effectiveness analysis. *Cost Eff Resour Alloc*. 2019 Jul 2;17:13.

- ¹⁰⁷ Men P, Qu S, Luo W, Li C, Zhai S, Comparison of lixisenatide in combination with basal insulin vs other insulin regimens for the treatment of patients with type 2 diabetes inadequately controlled by basal insulin: Systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis, *Diabetes Obes Metab.* 2020 Jan;22(1):107-115.
- ¹⁰⁸ Nauck MA, Buse JB, Mann JFE, Pocock S, Bosch-Traberg H, Frimer-Larsen H, Ye Q, Gray A; LEADER Publication Committee for the LEADER Trial Investigators, Health-related quality of life in people with type 2 diabetes participating in the LEADER trial, *Diabetes Obes Metab.* 2019 Mar;21(3):525-532.
- ¹⁰⁹ Pawaskar M, Bilir SP, Kowal S, Gonzalez C, Rajpathak S, Davies G, Cost-effectiveness of intensification with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes on metformin and sitagliptin vs direct intensification with insulin in the United Kingdom, *Diabetes Obes Metab.* 2019 Apr;21(4):1010-1017.
- ¹¹⁰ Pollock RF, Heller S, Pieber TR, Woo V, Gundgaard J, Hallén N, Luckevich M, Tutkunkardas D, Zinman B; DEVOTE Study Group, Short-term cost-utility of degludec versus glargine U100 for patients with type 2 diabetes at high risk of hypoglycaemia and cardiovascular events: A Canadian setting (DEVOTE 9), *Diabetes Obes Metab.* 2019 Jul;21(7):1706-1714.
- ¹¹¹ Ramos M, Foos V, Ustyugova A, Hau N, Gandhi P, Lamotte M, Cost-Effectiveness Analysis of Empagliflozin in Comparison to Sitagliptin and Saxagliptin Based on Cardiovascular Outcome Trials in Patients with Type 2 Diabetes and Established Cardiovascular Disease, *Diabetes Ther.* 2019 Dec;10(6):2153-2167.
- ¹¹² Shao H, Yang S, Fonseca V, Stoecker C, Shi L, Estimating Quality of Life Decrements Due to Diabetes Complications in the United States: The Health Utility Index (HUI) Diabetes Complication Equation, *Pharmacoeconomics.* 2019 Jul;37(7):921-929.
- ¹¹³ Tu Y, Wang L, Wei L, Xu Y, Han X, Han J, Yu H, Zheng C, Bao Y, Jia W, Cost-Utility of Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass in Chinese Patients with Type 2 diabetes and Obesity with a BMI ≥ 27.5 kg/m²: a Multi-Center Study with a 4-Year Follow-Up of Surgical Cohort, *Obes Surg.* 2019 Dec;29(12):3978-3986.
- ¹¹⁴ Yfantopoulos J, Chantzaras A, Health-related quality of life and health utilities in insulin-treated type 2 diabetes: the impact of related comorbidities/complications, *Eur J Health Econ.* 2020 Mar 3.
- ¹¹⁵ Zhang Y, Wu J, Chen Y, Shi L, EQ-5D-3L Decrements by Diabetes Complications and Comorbidities in China, *Diabetes Ther.* 2020 Apr;11(4):939-950.
- ¹¹⁶ Zhuang Y, Ma QH, Pan CW, Lu J, Health-related quality of life in older Chinese patients with diabetes, *PLoS One.* 2020 Feb 27;15(2):e0229652.
- ¹¹⁷ Bagust A, Beale S.: Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Econ* 2005 ;14:217-30.
- ¹¹⁸ Wasserfallen JB, Halabi G, Saudan P, Pemeger 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.
- ¹¹⁹ 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.
- ¹²⁰ 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.
- ¹²¹ 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.
- ¹²² 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.

¹²³ Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 29 października 2019 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015-2017; https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2015-2017-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3_281,6.html [dostęp: 10.06.2020 r.]

¹²⁴ IQVIA CORE Diabetes Model Version 9.5. <https://www.core-diabetes.com/index.aspx?Page=News#1> [dostęp 19.06.2020 r.]

¹²⁵ Witek PW, Wótkow P, Stancel-Możwiłło J, Wójtyczek K, Sieradzki J, Małecki M. The Polish Diabetes Registry for Adults – a pilot study. Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce – program pilotażowy. Diabetologia Kliniczna 2012;1(1):3-11.

¹²⁶ World Health Organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> [dostęp 18.06.2020 r.].

¹²⁷ WHO 2009. The current status of the tobacco epidemic in Poland. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/68064/E92470.pdf [dostęp 18.06.2020]

¹²⁸ Ciecieski CC, Chaturvedi R, Weres MA. The Economics of Tobacco and Tobacco Taxation in Poland. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2011. https://www.tobaccofreekids.org/assets/global/pdfs/en/Poland_tobacco_taxes_report_en.pdf [dostęp 18.06.2020]

¹²⁹ The Tobacco Atlas 2016. <https://tobaccoatlas.org/topic/consumption/> [dostęp 18.06.2020]

¹³⁰ WHO Poland 2010. https://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/profiles/pol.pdf?ua=1 [dostęp 18.06.2020]

¹³¹ WHO 2009. The current status of the tobacco epidemic in Poland. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/68064/E92470.pdf [dostęp 18.06.2020]

¹³² Ciecieski CC, Chaturvedi R, Weres MA. The Economics of Tobacco and Tobacco Taxation in Poland. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2011. https://www.tobaccofreekids.org/assets/global/pdfs/en/Poland_tobacco_taxes_report_en.pdf [dostęp 18.06.2020]

¹³³ The Tobacco Atlas 2016. <https://tobaccoatlas.org/topic/consumption/> [dostęp 18.06.2020]

¹³⁴ WHO Poland 2010. https://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/profiles/pol.pdf?ua=1 [dostęp 18.06.2020]

¹³⁵ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <https://www.sign.ac.uk/search-filters> [dostęp 18.06.2020 r.]