

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

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2021

### **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 .....	5
Streszczenie .....	7
<b>1 Cel analizy .....</b>	<b>14</b>
<b>2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny .....</b>	<b>17</b>
<b>3 Strategia analityczna .....</b>	<b>19</b>
<b>4 Perspektywa.....</b>	<b>21</b>
<b>5 Horyzont czasowy .....</b>	<b>22</b>
<b>6 Technika analityczna .....</b>	<b>24</b>
<b>7 Kolejne etapy leczenia .....</b>	<b>25</b>
<b>8 Model CORE .....</b>	<b>26</b>
8.1 Opis modelu .....	26
8.1.1 Struktura modelu .....	28
8.1.2 Submodele .....	32
8.2 Parametry .....	35
8.2.1 Populacja .....	35
8.2.2 Wyniki zdrowotne .....	36
8.2.3 Użyteczność stanów zdrowia .....	50
8.2.4 Parametry kosztowe.....	52
8.2.4.1 Koszty terapii .....	52
8.2.4.2 Koszty leczenia powikłań .....	56
8.2.5 Inne postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy .....	59
8.3 Dyskontowanie .....	61
8.4 Walidacja modelu .....	61
8.4.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	64
8.4.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia .....	65
8.4.2.1 Przegląd Beaudet 2014 .....	84
8.5 Analiza wrażliwości .....	86
8.5.1 Deterministyczne analizy wrażliwości .....	86
8.5.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	92
8.6 Analiza progowa .....	92
<b>9 Wyniki analizy SEM 14 mg .....</b>	<b>94</b>
9.1 SEM vs SGLT-2.....	94
9.1.1 Perspektywa NFZ.....	94
9.1.1.1 Analiza podstawowa .....	94

---

9.1.1.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	97
9.1.1.3	Analiza progowa.....	99
9.1.2	Perspektywa wspólna.....	100
9.1.2.1	Analiza podstawowa.....	100
9.1.2.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	103
9.1.2.3	Analiza progowa.....	105
9.2	SEM vs intensyfikacja INS.....	106
9.2.1	Perspektywa NFZ.....	106
9.2.1.1	Analiza podstawowa.....	106
9.2.1.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	109
9.2.1.3	Analiza progowa.....	111
9.2.2	Perspektywa wspólna.....	112
9.2.2.1	Analiza podstawowa.....	112
9.2.2.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	116
9.2.2.3	Analiza progowa.....	118
<b>10</b>	<b>Wyniki analizy SEM 7 mg.....</b>	<b>119</b>
10.1	SEM vs SGLT-2.....	119
10.1.1	Perspektywa NFZ.....	119
10.1.1.1	Analiza podstawowa.....	119
10.1.1.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	122
10.1.1.3	Analiza progowa.....	124
10.1.2	Perspektywa wspólna.....	125
10.1.2.1	Analiza podstawowa.....	125
10.1.2.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	128
10.1.2.3	Analiza progowa.....	130
10.2	SEM vs intensyfikacja INS.....	130
10.2.1	Perspektywa NFZ.....	130
10.2.1.1	Analiza podstawowa.....	130
10.2.1.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	134
10.2.1.3	Analiza progowa.....	136
10.2.2	Perspektywa wspólna.....	137
10.2.2.1	Analiza podstawowa.....	137
10.2.2.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	141
10.2.2.3	Analiza progowa.....	143
<b>11</b>	<b>Porównanie SEM z innymi GLP-1.....</b>	<b>145</b>
<b>12</b>	<b>Ograniczenia.....</b>	<b>148</b>
<b>13</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>153</b>

---

<b>14</b>	<b>Wyniki końcowe</b> .....	<b>156</b>
<b>15</b>	<b>Podsumowanie i wnioski</b> .....	<b>160</b>
<b>Aneksy</b> .....		<b>164</b>
	Aneks 1. Struktura modelu CORE .....	164
	Aneks 2. Populacja - charakterystyka .....	165
	Aneks 3. Porównanie SEM vs SGLT-2 .....	171
	Aneks 4. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych .....	179
	Aneks 5. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	184
	Aneks 6. Inne postępowanie medyczne - źródła danych CORE default .....	197
	Aneks 7. Wartości użyteczności stanów zdrowia - źródła danych CORE default .....	199
	Aneks 8. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ <sup>14</sup> .....	202
	<b>Spis rysunków</b> .....	<b>206</b>
	<b>Spis tabel</b> .....	<b>208</b>
	<b>Piśmiennictwo</b> .....	<b>212</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

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

<b>SEM</b>	semaglutyd
<b>SUL</b>	poходna sulfonilomocznika
<b>TC/T-CHOL</b>	cholesterol całkowity (ang. <i>total cholesterol</i> )
<b>UKPDS</b>	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

## Streszczenie

### Cel


Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania semaglutylidu podawanego doustnie (Rybelsus®) 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/m<sup>2</sup> 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.

Mając na uwadze specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych, jako komparatory dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto:

- u chorych leczonych  $\geq$ 2OAD:
  - **inhibitory SGLT-2** (komparator główny),
  - **agoniści receptora GLP-1** (komparator dodatkowy z uwagi na dodatkowe zawężenie populacji do chorych z BMI  $\geq$ 35 kg/m<sup>2</sup>);
- u chorych leczonych  $\geq$ 1OAD i insuliną:
  - **intensyfikacja leczenia insuliną**.

Jako komparatory w ramach inhibitorów SGLT-2 i analogów GLP-1 uwzględniono poszczególne substancje czynne w dawkach refundowanych w Polsce (inhibitory SGLT-2: kanagliflozyna 100 mg, empagliflozyna 10 mg, dapagliflozyna 10 mg; agoniści receptora GLP-1: dulaglutyd 1,5 mg, semaglutyd s.c. 0,5 mg i 1,0 mg).

### Strategia analityczna

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

Z uwagi na fakt, iż agoniści receptora GLP-1 stanowią jedynie komparator dodatkowy dla semaglutylidu stosowanego doustnie, w ramach analizy ekonomicznej przedstawiono jedynie zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych dla porównania z lekami z tej grupy (semaglutyd i dulaglutyd podawane podskórnie).

### Struktura i parametry analizy

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

Z uwagi na specyfikę leczenia cukrzycy w Polsce oraz zakres projektowanego wskazania refundacyjnego analizowane populacje ujęto schematycznie w ramach 2 subpopulacji:

- chorzy leczeni  $\geq$ 2OAD - po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika,
- chorzy leczeni  $\geq$ 1OAD i insuliną - po nieskuteczności insuliny dodanej do metforminy.



Populacja wnioskowana ograniczona jest do chorych z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Jednak z uwagi na ograniczenia danych dotyczących charakterystyki i wyników zdrowotnych dla wnioskowanej populacji chorych leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z określonym poziomem HbA1c i BMI oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, populację podstawową analizy stanowią chorzy z cukrzycą typu 2 włączeni do badań PIONEER 3 (po nieskuteczności terapii metforminą±pochodną sulfonylomocznika) i PIONEER 8 (po nieskuteczności terapii insuliną±metforminą), **jako populacje najbardziej zbliżone do wnioskowanych.**

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

Strategia analityczna, w tym sposób intensyfikacji terapii, odpowiada podejściu wykorzystanemu w analizie ekonomicznej dla leku Ozempic®, który został pozytywnie zweryfikowany przez analityków AOTMiT.<sup>1,\*</sup>

#### Populacja chorych leczonych $\geq 2$ OAD

W ramach analizy kosztów-użyteczności semaglutyd porównywano z inhibitorami SGLT-2 (komparator główny): empagliflozyną (analiza podstawowa, najlepsze numerycznie wyniki kliniczne pod kątem redukcji HbA1c z grupy inhibitorów SGLT-2), kanagliflozyną i dapagliflozyną (analiza wrażliwości).

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

Charakterystykę populacji wejściowej oraz wskaźniki skuteczności dla semaglutylu określono w oparciu o badanie kliniczne PIONEER 3. [REDAKTOWANE]

W zakresie porównania z inhibitorami SGLT-2 jako komparator w analizie podstawowej przyjęto empagliflozynę, z uwagi na najlepsze numerycznie wyniki kliniczne pod kątem redukcji HbA1c z grupy inhibitorów SGLT-2. Pozostałe inhibitory SGLT-2 uwzględniono w analizie wrażliwości.

W ramach porównania semaglutylu z agonistami GLP-1 (komparator dodatkowy; semaglutylid i dulaglutylid podawane podskórnym) przedstawiono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych.

#### Populacja chorych leczonych $\geq 1$ OAD i insuliną

Semaglutylid porównywano z kontynuacją dotychczasowej terapii (intensyfikacją leczenia insuliną). Analizowane terapie dodawane były do leczenia metforminą (2 g/d) i insuliną.

Średnią dawkę dobową insuliny przyjęto na podstawie wyników badania PIONEER 8 w grupie placebo po 52 tygodniach na 65 IU. W analizie przyjęto, że zmiana dawkowania insuliny podczas stosowania semaglutylu w dawce 14 mg będzie polegała na redukcji średniej dawki insuliny o 17 IU względem grupy kontynuującej dotychczasowe leczenie, natomiast podczas stosowania semaglutylu w dawce 7 mg - redukcji średniej dawki insuliny o 16 IU (dane z 52 tyg. obserwacji). W związku z tym dawkę insuliny dodanej do semaglutylu 14 mg przyjęto na 48 IU, natomiast dodanej do semaglutylu 7 mg - na 49 IU.

Analizowane leki stosowane były przez okres 3 lat. Po tym okresie u wszystkich chorych następowała intensyfikacja terapii (insulinoterapia w dawce 65 IU/d w skojarzeniu z metforminą). Charakterystykę populacji wejściowej oraz wskaźniki skuteczności określono w oparciu o badania kliniczne PIONEER 8.

Wnioskowane jest włączenie semaglutylu podawanego doustnie (Rybelsus®) do istniejącej grupy limitowej 252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1, [REDAKTOWANE]

[Redacted text block]

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

Dla oszacowania niepewności parametrów przeprowadzono probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości.

Zgodnie z wynikami badania PIONEER 7, przy umożliwieniu elastycznego dostosowania semaglutylu, większość chorych kontynuowała leczenie na dawce 14 mg, która oferowała największą korzyść kliniczną. Mając na uwadze, że po 52 tyg. leczenia 59% chorych stosowało dawkę 14 mg, można założyć, że również w praktyce klinicznej dawka ta będzie dawką najczęściej stosowaną. Stąd, przy interpretacji wyników analizy ekonomicznej i wnioskowaniu o kosztowej-efektywności, dawkę 14 mg należy traktować jako podstawową.

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### **Wnioski**

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

[Redacted text block]

Semaglutyd w postaci doustnej jest dostępny w dwóch podtrzymujących dawkach 7 mg i 14 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 (stosowaną najczęściej) powoduje [Redacted]

[Redacted text block]

Aktualnie leczenie semaglutydem podawanym doustnie nie jest finansowane w Polsce. Pozytywna ocena leku miałaby na celu zapewnienie dostępu do terapii oferującej większy komfort leczenia (podanie doustne) niż leki podawane podskórnym, przy zachowaniu cech wyróżniających analogi GLP-1 na tle innych leków przeciwcukrzycowych. Co więcej szersze wskazanie refundacyjne niż obowiązujące obecnie dla agonistów GLP-1 (terapia dodana do  $\geq 2$ OAD lub insuliny i  $\geq 1$ OAD vs terapia

dodana do  $\geq 2$ OAD; ograniczenie BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> vs BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) ma na celu zapewnienie dostępu do leczenia w większym stopniu zgodnego z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej w zakresie postępowania u chorych na cukrzycę. [REDACTED]

[REDACTED]

## 1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania semaglutylidu podawanego doustnie (Rybelsus®) 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/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe zdefiniowane jest 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.

Rybelsus® jest lekiem z grupy analogów GLP-1. Jest postacią doustną leku semaglutylidu i został zarejestrowany przez EMA w kwietniu 2020 r. w szerokim wskazaniu leczenia cukrzycy typu 2: zarówno w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. Wskazanie rejestracyjne jest tożsame ze wskazaniem dla leku Ozempic®, tj. dla semaglutylidu w postaci podskómej. Semaglutylid w postaci podskómej jest objęty częściową refundacją w ramach listy leków refundowanych.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja dla leku Rybelsus® jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) semaglutylidu. Ograniczenie to ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym po nieskuteczności terapii dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, tj. pacjentom otyłym z niedostateczną kontrolą glikemii oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Proponowane ograniczenie populacji może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

Mając na uwadze specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych, jako komparatory dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto:

- u chorych leczonych  $\geq 20$ AD:
  - o **inhibitory SGLT-2** (komparator główny),
  - o **agoniści receptora GLP-1** (komparator dodatkowy z uwagi na dodatkowe zawężenie populacji do chorych z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>);
- u chorych leczonych  $\geq 10$ AD i insuliną:
  - o **intensyfikacja leczenia insuliną**.

Jako komparatory w ramach inhibitorów SGLT-2 i analogów GLP-1 uwzględniono poszczególne substancje czynne w dawkach refundowanych w Polsce (inhibitory SGLT-2: kanagliflozyna 100

mg, empagliflozyna 10 mg, dapagliflozyna 10 mg; agoniści receptora GLP-1: dulaglutyd s.c. 1,5 mg, semaglutyd s.c. 0,5 mg i 1,0 mg).

Podsumowanie wyboru komparatorów dla semaglutydu podawanego doustnie w analizowanej populacji chorych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 1. Podsumowanie wyboru komparatorów dla semaglutydu podawanego doustnie w analizowanej populacji chorych.**

Populacja	Komparator główny	Komparator dodatkowy
Chorzy leczeni $\geq$ 2OAD	Inhibitory SGLT-2	Agoniści receptora GLP-1 (z uwagi na dodatkowe zawężenie populacji do chorych z $BMI \geq 35$ kg/m <sup>2</sup> )
Chorzy leczeni $\geq$ 1OAD i insuliną	Intensyfikacja leczenia insuliną	-

Szczegółowy opis wyboru komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce przedstawiono w rozdz. 4.1 *Analizy Problemu Decyzyjnego*.<sup>2</sup>

W Tab. 2 poniżej przedstawiono kontekst analizy wg schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).



Tab. 2. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 8\%$ , z otyłością definiowaną jako BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub</li> <li>2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub</li> <li>3. obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 55</math> lat dla mężczyzn, <math>\geq 60</math> lat dla kobiet,</li> <li>• dyslipidemia,</li> <li>• nadciśnienie tętnicze,</li> <li>• palenie tytoniu.</li> </ul> </li> </ol>
interwencja (I)	Semaglutyd podawany doustnie (Rybelsus®, ██████████)
komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• u chorych leczonych <math>\geq 2</math>OAD*:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o <b>inhibitory SGLT-2</b> (komparator główny),</li> <li>o <b>agoniści receptora GLP-1</b> (komparator dodatkowy z uwagi na dodatkowe zawężenie populacji do chorych z BMI <math>\geq 35</math> kg/m<sup>2</sup>);</li> </ul> </li> <li>• u chorych leczonych <math>\geq 1</math>OAD i insuliną*:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o <b>intensyfikacja leczenia insuliną</b>.</li> </ul> </li> </ul>
perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>• perspektywa wspólna płatnika publicznego i chorego</li> </ul>
horyzont czasowy	dożywotni horyzont analizy (50 lat)
parametry	skuteczność i bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• na podstawie badań klinicznych (patrz Analiza kliniczna<sup>3</sup>);</li> </ul> koszty: <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpośrednie koszty medyczne</li> </ul>
wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY)</li> <li>• koszt dodatkowego roku życia (PLN/LYG)</li> </ul>

LYG - zyskane lata życia (ang. *life years gained*); QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*); \* w leczeniu zintensyfikowanym w skojarzeniu z OAD lub OAD i insuliną; przez nową ścieżkę zintensyfikowanego leczenia rozumiane jest 3-letnie leczenie semaglutydem lub komparatorem, po czym leczenie pacjenta intensyfikowane jest poprzez zmianę dotychczasowej terapii na leczenie insuliną w dawce 40 IU/d (populacja chorych leczonych  $\geq 2$ OAD) lub 65 IU/d (populacja chorych leczonych  $\geq 1$ OAD i insuliną), dodaną do metforminy w dawce 2 g/d.

## 2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Rybelsus® (semaglutyd podawany doustnie) ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych 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 ≥ 8%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet,
  - dyslipidemia,
  - nadciśnienie tętnicze,
  - palenie tytoniu.

Wnioskowane jest włączenie semaglutylu podawanego doustnie (Rybelsus®) do istniejącej grupy limitowej 252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1, [REDACTED]

Wnioskowana cena zbytu netto dla semaglutylu podawanego doustnie (Rybelsus®) jest proporcjonalna do ceny semaglutylu podawanego podskórnym (Ozempic®), co powoduje, że miesięczny koszt terapii jest na takim samym poziomie dla obu postaci semaglutylu.

Zestawienie wnioskowanych cen leku Rybelsus® przedstawiono w Tab. 3.

**Tab. 3. Kalkulacja cen dla semaglutylu podawanego doustnie.**

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

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

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas



### 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 analizie ekonomicznej dla leku Ozempic®, który został pozytywnie zweryfikowany przez analityków AOTMiT.<sup>1,16</sup>

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

Wszystkie założenia dotyczące sposobu szacowania wyników i zastosowanych silników ryzyka przyjęto zgodnie z domyślnymi ustawieniami modelu CORE.

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

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

#### Porównanie z inhibitorami SGLT-2 i agonistami receptora GLP-1 w populacji chorych leczonych >20AD

Komparatorem dla semaglutynu w analizowanej populacji są inhibitory SGLT-2 (flozyny; empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna) z uwagi na zbliżone wskazanie refundacyjne obejmujące populację wnioskowaną. Komparatorem dodatkowym w populacji węższej niż wnioskowana są agoniści receptora GLP-1 (semaglutyd i dulaglutyd podawane podskórnym). Z uwagi na wykazaną w *Analizie klinicznej* zbliżoną skuteczność semaglutynu podawanego doustnie i pozostałych inhibitorów GLP-1 w zakresie kontroli glikemii (redukcji HbA1c oraz osiągnięcia docelowych poziomów HbA1c) oraz fakt, iż agoniści receptora GLP-1 stanowią jedynie komparator dodatkowy dla semaglutynu stosowanego doustnie, w ramach analizy ekonomicznej przedstawiono jedynie zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych dla porównania z lekami z tej grupy (semaglutyd i dulaglutyd podawane podskórnym) (patrz rozdz. 10.2.2).

W przypadku porównania semaglutynu podawanego doustnie z inhibitorami SGLT-2 przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności z wykorzystaniem modelu CORE. Charakterystykę populacji chorych i wyniki skuteczności dla semaglutynu przyjęto na podstawie badania klinicznego **PIONEER 3**<sup>11</sup> oceniającego stosowanie semaglutynu w populacji chorych po nieskuteczności leczenia metforminą±pochodną sulfonilomocznika (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). [REDACTED]  
[REDACTED]

Porównanie z intensyfikacją insulinoterapii (placebo) w populacji chorych leczonych  $\geq 10$  AD i insuliną

W przypadku porównania semaglutylu podawanego doustnie z kontynuacją dotychczasowego leczenia (intensyfikacja leczenia insuliną) przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności z wykorzystaniem modelu CORE. Charakterystykę populacji chorych i wyniki skuteczności dla semaglutylu i komparatora (intensyfikacji insulinoterapii; placebo) przyjęto na podstawie badania klinicznego **PIONEER 8**.<sup>13</sup>

## 4 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu,<sup>14</sup> analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

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

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; wersja 3.0) analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców).<sup>15</sup>

W związku z powyższym, analizę przeprowadzono w dwóch wariantach:

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

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

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

## 5 Horyzont czasowy

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

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

Zgodnie z danymi GUS na 2018 rok przeciętny czas trwania życia mężczyzn i kobiet w Polsce wynosi odpowiednio 74 lata i 82 lata.<sup>18</sup> Biorąc pod uwagę fakt, że chorzy wchodzą do modelu w wieku 57,9 lat (populacja całkowita) zgodnie z badaniem PIONEER 3, 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 doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym. 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 NFZ<sup>19</sup> dla preparatów refundowanych w Polsce) w dawce 40 IU/d w populacji chorych leczonych  $\geq 2$ OAD (zdefiniowana dawka dobową, ang. *defined daily dose*, DDD, zgodnie ze Światową Organizacją Zdrowia, ang. *World Health Organization*, WHO<sup>20</sup>) lub 65 IU w populacji chorych leczonych  $\geq 1$  OAD i insuliną, stosowaną dożywotnio w skojarzeniu z metforminą (drugi etap). **Wybrane podejście jest spójne z uwzględnionym w analizie ekonomicznej dla semaglutylu podawanego podskórnio (Ozempic®) po zastosowaniu uwagi AOTMiT dotyczącej uwzględnienia w ramach intensyfikacji terapii insuliny dodanej do metforminy.**<sup>16</sup>

Zgodnie z Analizą weryfikacyjną dla liraglutylu założenia odnośnie czasu, po którym wprowadzona zostanie intensyfikacja insulinoterapii ma znaczny wpływ na współczynnik ICUR.<sup>21</sup> Przyjęcie krótszego (1 lub 2-letniego) czasu do intensyfikacji terapii związane byłoby ze zmniejszeniem współczynnika ICUR, a więc w analizie wrażliwości uwzględniono jedynie najdłuższy czas testowany w analizach dla liraglutylu i dulaglutylu - przyjęto zmianę leczenia po 5 latach, co jest spójne z założeniem przyjętym w ramach analizy podstawowej w analizie ekonomicznej dla liraglutylu<sup>17</sup> oraz założeniem przyjętym w ramach analizy

wrażliwości w analizie ekonomicznej dla dulaglutynu.<sup>22</sup> Zastosowane podejście jest spójne z przyjętym w poprzednim wniosku dla semaglutynu.

W analizie wrażliwości przyjęto również zmianę leczenia w momencie przekroczenia granicy HbA1c=7,5%.



## 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.

Z uwagi na fakt, iż agonści receptora GLP-1 stanowią jedynie komparator dodatkowy dla semaglutylidu stosowanego doustnie w populacji chorych leczonych  $\geq 20$ AD, w ramach analizy ekonomicznej przedstawiono jedynie zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych dla porównania z lekami z tej grupy (semaglutyd i dulaglutyd podawane podskórnym; patrz rozdz. 10.2.2). Z uwagi na uzupełniający charakter analizy, w przypadku porównania z agonistami GLP-1 nie przedstawiono:

1. oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;
2. oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;
3. kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w punkcie 2.

W przypadku pozostałych komparatorów § 5, ust. 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań<sup>4</sup> nie ma zastosowania z uwagi na brak okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych<sup>5</sup> (patrz rozdz. 2).

## 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 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 w populacji chorych leczonych  $\geq 2$ OAD (DDD, zgodnie z WHO) lub 65 IU w populacji chorych leczonych  $\geq 1$  OAD i insuliną, stosowaną dożywotnio w skojarzeniu z metforminą (drugi etap). Wybrane podejście jest spójne z uwzględnionym w analizie ekonomicznej dla semaglutynu podawanego podskórnie (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<sup>7</sup> oraz zmiana leczenia w momencie przekroczenia granicy HbA1c=7,5%).

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

**Tab. 4. Kolejne etapy leczenia.**

Populacja	Porównanie	Etap I 3 lata	Etap II Kolejne lata
$\geq 2$ OAD	SEM vs SGLT-2	SEM 7 mg lub 14 mg + MET 2 g/d + SUL 4 mg/d	INS 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	
$\geq 1$ OAD + INS	SEM vs dostosowanie INS**	SEM 7 mg + INS 49 IU + MET 2 g/d	INS 65 IU + MET 2 g/d
		SEM 14 mg + INS 48 IU + MET 2 g/d	
		INS 65 IU + MET 2 g/d	

OAD - doustne leki przeciwcukrzycowe; SEM - semaglutyd; MET - metformina; SUL - pochodna sulfonilomocznika; EMPA - empagliflozyna; CANA - kanagliflozyna; DAPA - dapagliflozyna; INS - insulina; \*\* dawkowanie insuliny zgodnie z badaniem PIONEER 8 (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,<sup>23</sup> stanowiące podstawę modelowania w rozpatrywanym modelu, i *Diabetes Control and Complications Trial*, DCCT<sup>24</sup>) użyto zastępczych punktów końcowych do oszacowania tych wyników. Badania te dostarczają silnych dowodów dotyczących powiązania surogatów (takich jak poziom hemoglobiny glikowanej oraz skurczowe ciśnienie tętnicze) z rozwojem odległych w czasie powikłań cukrzycowych. Ze względu na brak dostępnych danych z randomizowanych badań klinicznych dotyczących odległych w czasie wyników, badania obserwacyjne stanowią punkt wyjścia do konstrukcji modelu symulacji wyników zdrowotnych i danych ekonomicznych. Badania kliniczne 3 fazy, przeprowadzane w krótkim horyzoncie czasowym, nie obejmują długofalowych skutków i kosztów leczenia w kontekście powikłań cukrzycy. Uzasadnia to potrzebę ekstrapolowania wyników poza horyzont czasowy badań klinicznych i zastosowanie technik modelowania. *CORE Diabetes Model* stanowi wielopłaszczyznową internetową aplikację stworzoną do modelowego ujęcia kluczowych aspektów cukrzycy typu 2, wykorzystującą modele Markowa (symulację Monte Carlo ze zmiennymi śledzącymi) z cyklami rocznymi.

### 8.1 Opis modelu

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

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

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

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

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*<sup>3</sup>). Do dnia 02 marca 2021 r. zidentyfikowano 2 badania dla semaglutylu podawanego doustnie: 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie semaglutylu ze stosowaniem sitagliptyny w populacji chorych leczonych metforminą z pochodną sulfonilomocznika lub bez (badanie **PIONEER 3**<sup>11</sup>; badanie wykluczone w *Analizie klinicznej* z uwagi na niewłaściwy komparator) oraz 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie semaglutylu ze stosowaniem placebo (intensyfikacja leczenia) jako terapia dodana do leczenia insuliną w monoterapii lub dodaną do metforminy (badanie **PIONEER 8**<sup>13</sup>). Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutylu podawanego doustnie w analizowanych dawkach ze stosowaniem inhibitorów SGLT-2 po nieskuteczności terapii metforminą±pochodną sulfonilomocznika.

#### Porównanie z inhibitorami SGLT-2 (komparator główny) w populacji chorych leczonych ≥20AD

Porównanie semaglutylu z inhibitorami SGLT-2 przedstawiono na podstawie badania klinicznego **PIONEER 3**<sup>11</sup> oceniającego stosowanie semaglutylu w populacji chorych po nieskuteczności leczenia metforminą±pochodną sulfonilomocznika (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) [REDACTED]

W badaniu PIONEER 3 metforminę stosowali wszyscy chorzy, natomiast pochodną sulfonilomocznika - 47%.

#### Porównanie z kontynuacją dotychczasowej terapii (intensyfikacją leczenia insuliną) w populacji chorych leczonych ≥10AD i insuliną

W przypadku porównania z kontynuacją dotychczasowej terapii (intensyfikacją leczenia insuliną) odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie semaglutylidu ze stosowaniem placebo (intensyfikacja leczenia) jako terapia dodana do leczenia insuliną w monoterapii lub dodaną do metforminy (badanie **PIONEER 8**<sup>13</sup>).

W badaniu PIONEER 8 wszyscy chorzy jako leczenie podstawowe stosowali insulinę, w tym: 42% insulinę bazową, 39% insulinę w schemacie basal-bolus oraz 18% mieszanki insulinowe. Pozostali chorzy (ok. 1%) stosowali inne schematy, m.in. insulinę bolus lub mieszanki insulinowe z insuliną bazową lub bolus. Metforminę stosowało 67,2% chorych.

Charakterystykę badań oraz ocenę skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylidu i komparatorów w oparciu o zidentyfikowane badania pierwotne i opracowania wtórne przedstawiono w *Analizie klinicznej*.<sup>3</sup>

Włączone do analizy badania pierwotne były międzynarodowymi, wielośrodkowymi, kontrolowanymi badaniami klinicznymi z randomizacją. Badania zostały przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.

**Tab. 5. Schematy stosowane w badaniach uwzględnionych w analizie.**

Badanie	Interwencja, dawka dobowe	Leki, do których dodawano terapie (dawki dobowe)	Komparator, dawka dobowe
Populacja chorych leczonych $\geq 2$ OAD			
PIONEER 3	SEM 3, 7 i 14 mg	MET ( $\geq 1,5$ g/d) z lub bez SUL ( $\geq$ połowa dawki maksymalnej)	SITA 100 mg
Populacja chorych leczonych $\geq 1$ OAD i insuliną			
PIONEER 8	SEM 3, 7 i 14 mg	INS ( $\geq 10$ IU/d) z lub bez MET ( $\geq 1,5$ g/d lub maksymalna tolerowana)	INS 65 IU (średnia*)

\* dawka po 52 tygodniach.

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

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

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

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

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

---

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

---

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

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

Postępowanie w leczeniu cukrzycy (tzw. *management*) wraz z leczeniem towarzyszącym obejmują m.in. odsetki pacjentów poddawanych programom prewencyjnym, parametry dokładności testów diagnostycznych - czułość, swoistość - stosowanych z związkami cukrzycy. Przyjęto je zgodnie z domyślnymi wartościami modelu CORE (*'CORE Default v.9.0'*; wartości spójne z przyjętymi w analizie ekonomicznej dla semaglutylidu podawanego podskórnie<sup>16</sup> i dulaglutylidu<sup>25</sup>).

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

Koszty bezpośrednie wykorzystane w *IMS Core Diabetes Model* przyjęto zgodnie z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej dla liraglutylidu<sup>17</sup> (*Victoza®*; patrz rozdz. 8.2.4.2), po uwzględnieniu inflacji. W modelu uwzględnione są agregaty oszacowanych kosztów leczenia powikłań cukrzycy.

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

Koszty leczenia (stosowania badanej interwencji i komparatora oraz insulinoterapii stosowanej w ramach intensyfikacji leczenia) zbierane są w bazie danych dotyczących leczenia (ang. *cost treatment group*), co również pozwala na uwzględnienie uwarunkowań lokalnych. Koszty leczenia w modelu również uwzględnione są w postaci agregatów (koszt roczny leczenia w pierwszym roku i w kolejnych latach łącznie, tj. „2+”; patrz rozdz. 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 submodeli. Każdy z submodeli biegnie równocześnie i równolegle, umożliwiając pacjentom rozwój różnorodnych powikłań w każdym cyklu Markowa w okresie symulacji. Progresja jednego lub więcej powikłań wpływa na prawdopodobieństwo przejść w submodelach. W modelu wykorzystano symulacje Monte Carlo pierwszego i drugiego rzędu, uwzględniające lub nie rozkłady parametrów wejściowych, takich jak czynniki ryzyka lub prawdopodobieństwo przejść. Do oceny niepewności oszacowania miar kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności wykorzystano nieparametryczną metodę bootstrapową. Wszystkie prawdopodobieństwa w modelu generowano wykorzystując symulację Monte Carlo pierwszego rzędu, aby uwzględnić niepewność związaną z próbą losową (ang. *sampling*). Wygenerowano 1 000 prób bootstrapowych, każda obejmująca 1 000 pacjentów. Na podstawie tych prób oszacowano rozkład średniej różnicy kosztów i efektów, a także obliczono prawdopodobieństwo kosztowej efektywności interwencji oraz krzywą akceptowalności.

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

Moduł terapeutyczny (ang. *treatment*) obejmuje informacje dotyczące terapii i jej efektów oraz zmiany poszczególnych parametrów fizjologicznych jako konsekwencję terapii. Po pierwszym roku model określa progresję każdego parametru w czasie na podstawie danych z opublikowanych badań (skuteczność leczenia patrz rozdz. 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 związana z coroczną możliwością niepowodzenia leczenia lub/i wystąpieniem działań niepożądanych. Użytkownik może określić ryzyko hipoglikemii i kwasicy mleczanowej oraz obrzęku zgodnie ze schematem leczenia. Może również ustawić długofalowy wpływ leczenia na HbA<sub>1c</sub>, SBP,

---



cholesterol całkowity, LDL, HDL, trójglicerydy, BMI, opierając się na aktualnym poziomie HBA<sub>1c</sub> związanego z leczeniem.

Całkowite koszty i średnia wartość QALY szacowane są jako funkcje stanów związanych z powikłaniami cukrzycy i zdarzeń niepożądanych, które mogą pojawić się podczas każdego cyklu. Koszty nagłych zdarzeń niepożądanych i utraty użyteczności szacowane są w momencie wystąpienia. Koszty znajdowania się w stanie chorobowym i użyteczności obliczane są niezależnie w każdym cyklu i są kumulowane. Aby dostarczyć ustawień domyślnych, użyteczności stanów zdrowia w modelu CORE zostały wyznaczone na podstawie przeglądu opublikowanej literatury i są na bieżąco aktualizowane wraz z pojawieniem się nowych danych (przyjęte wartości i źródła zgodnie z aktualną wersją modelu CORE, patrz rozdz. 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 osiągniętych w ciągu roku symulacji, pomniejszona o nagłe zdarzenia niepożądane, które mogą wydarzyć się w ciągu tego roku. Jeżeli pacjent cierpi na więcej niż jedno powikłanie, model wykorzystuje najniższą wartość przypisaną im użyteczności.

W niniejszej analizie wybrano metodę szacowania QALY opisaną jako „*CORE default (minimum approach)*” (rozdział 4.3 Podręcznik *CORE IMS Health*).<sup>26</sup>

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

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

## 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.

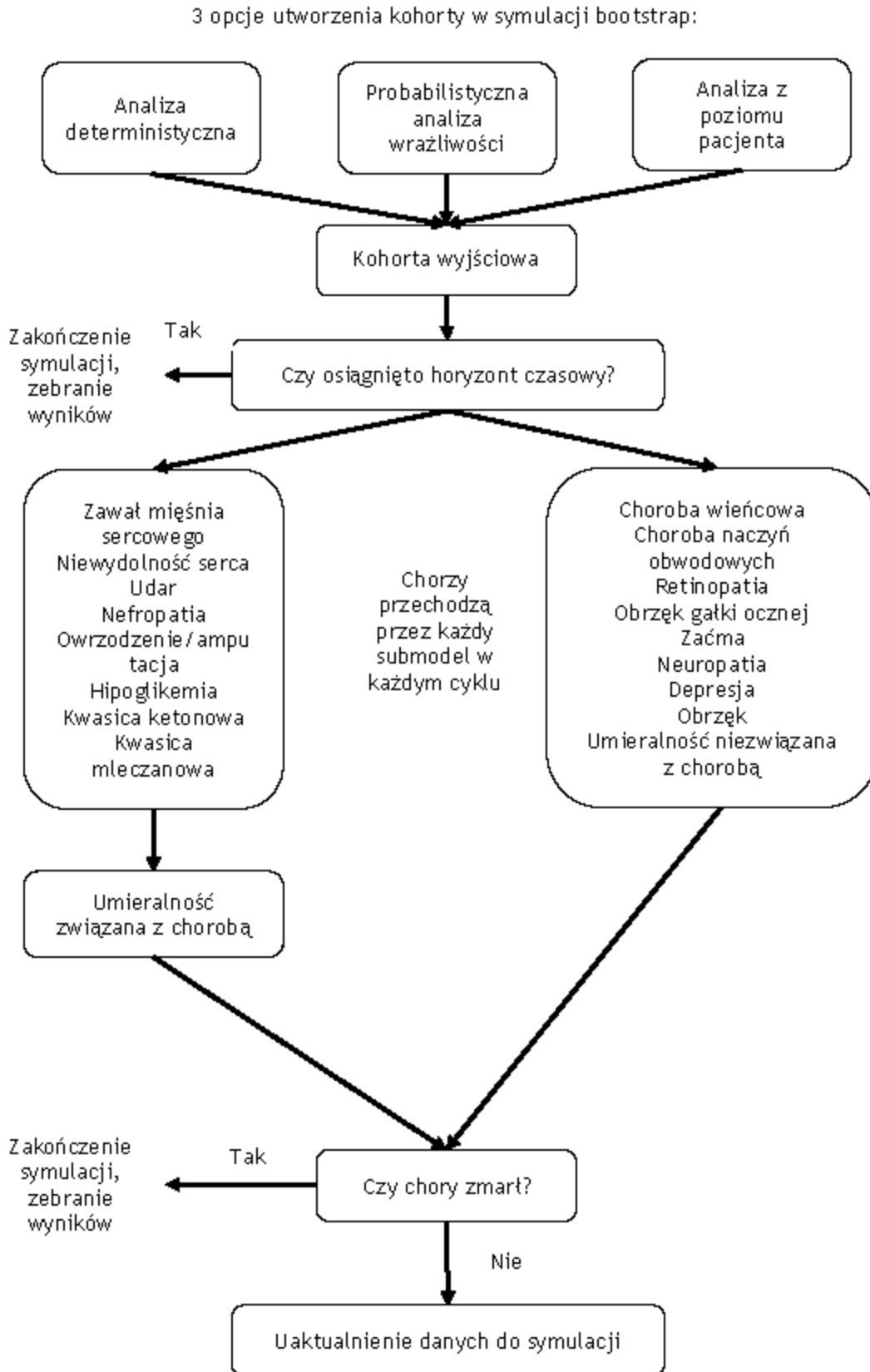
Submodele są niezależnymi modelami Markowa, wykorzystującymi symulację Monte Carlo ze zmiennymi śledzącymi. Modele uwzględniają czas, stan pacjenta, długość okresu przebywania w danym stanie oraz prawdopodobieństwo przejścia. Wszystkie wykorzystane parametry określono na podstawie publikacji. W każdym 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.



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

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 PIONEER 3<sup>11</sup> (dla populacji chorych leczonych  $\geq 20$ AD) i PIONEER 8<sup>13</sup> (dla populacji chorych leczonych  $\geq 10$ AD i insuliną) odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (patrz *Analiza kliniczna*<sup>3</sup>). Badania te przedstawiono w rozdz. 8.1. Szczegółowe charakterystyki populacji przyjęte 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*.<sup>3</sup> 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).<sup>18</sup>

Postępowanie w leczeniu cukrzycy (tzw. *management*) przyjęto zgodnie z domyślnymi wartościami modelu CORE (*CORE Default v.9.0*; wartości spójne z przyjętymi w analizach ekonomicznych dla semaglutylidu stosowanego podskórnio<sup>16</sup> i dla dulaglutylidu<sup>25</sup>).

### 8.2.1 Populacja

Charakterystykę populacji wejściowych określono w oparciu o badania kliniczne PIONEER 3<sup>11</sup> (populacja chorych leczonych  $\geq 20$ AD) i PIONEER 8<sup>13</sup> (populacja chorych leczonych  $\geq 10$ AD i insuliną) 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 hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 8%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, populację podstawową analizy stanowią chorzy z cukrzycą typu 2 włączeni do badań PIONEER 3 (populacja chorych leczonych ≥ 20AD) i PIONEER 8 (populacja chorych leczonych ≥ 10AD i insuliną), jako populacje najbardziej zbliżone do wnioskowanej.

## 8.2.2 Wyniki zdrowotne

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

W oparciu o wyniki włączonego do *Analizy klinicznej*<sup>3</sup> randomizowanego badania klinicznego w modelu wykorzystano następujące wyniki zdrowotne:

- ocena skuteczności:
  - zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>),
  - 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 inhibitorami SGLT-2 - populacja chorych leczonych ≥ 20AD

Dane wejściowe do modelu, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylu, określono na podstawie wyników z randomizowanego badania klinicznego PIONEER 3.

W badaniu PIONEER 3 analiza *treatment policy estimand* ocenia efekt leczenia u wszystkich randomizowanych pacjentów, niezależnie od przerwania stosowania analizowanego leku lub zastosowania leków doraźnych. Analiza ta odzwierciedla populację ITT zdefiniowaną w wytycznych ICH E9.<sup>27</sup> Analiza odzwierciedla efekt rozpoczęcia leczenia doustnym semaglutylem w porównaniu z rozpoczęciem leczenia sitagliptyną. W obu tych przypadkach może nastąpić przerwanie stosowania leku i/lub dodanie/zmiana na inny lek obniżający stężenie glukozy. Analiza *trial product estimand* ocenia efekt leczenia u wszystkich

randomizowanych pacjentów przy założeniu, że wszyscy kontynuowali przyjmowanie produktu badanego przez cały planowany czas trwania badania i nie stosowali leków doraźnych. Analiza ta ma na celu odzwierciedlenie działania doustnego semaglutylu w porównaniu z sitagliptyną bez zakłócającego efektu przerwania leczenia lub zastosowania leków doraźnych.



W analizie podstawowej uwzględniono dane z najdłuższego okresu obserwacji, który umożliwił porównanie analizowanych interwencji (52±4 tygodnie). W analizie wrażliwości uwzględniono dane z okresu obserwacji wynoszącego 26±4 tygodnie.

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

Tab. 6. Wyniki porównania semaglutylu podawanego doustnie i inhibitorów SGLT-2 w populacji chorych leczonych  $\geq 20$ AD - analiza podstawowa (okres obserwacji  $52 \pm 4$  tyg.).

Średnia $\pm$ SE	PIONEER 3*		██████████		
	SEM 14 mg	SEM 7 mg	EMPA 10 mg	██████████	██████████
<b>Efekty leczenia (zmiana w stosunku do wartości początkowej)</b>					
HbA <sub>1c</sub> (%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
SBP (mmHg)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
DBP (mmHg)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
TC (mg/dl)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
LDL (mg/dl)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
HDL (mg/dl)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
TG (mg/dl)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
BM (kg/m <sup>2</sup> )	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
eGFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Hipoglikemia</b>					
Łagodna hipoglikemia, liczba/100 pacjentolat	████	████	████	████	████
Ciężka hipoglikemia wymagająca opieki medycznej, liczba/100 pacjentolat	████	████	████	████	████
Odsetek nocnej hipoglikemii wśród wszystkich epizodów hipoglikemii łagodnej	████	████	████	████	████
<b>Zmiana użyteczności związana z leczeniem ^</b>					
Zmiana użyteczności związana z leczeniem	████	████	████	████	████





Tab. 7. Wyniki porównania semaglutylu podawanego doustnie i inhibitorów SGLT-2 w populacji chorych leczonych  $\geq 20$ AD - analiza wrażliwości (okres obserwacji 26 $\pm$ 4 tyg.).

Średnia $\pm$ SE	PIONEER 3*		██████████		
	SEM 14 mg	SEM 7 mg	██████████	██████████	██████████
<b>Efekty leczenia (zmiana w stosunku do wartości początkowej)</b>					
HbA <sub>1c</sub> (%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
SBP (mmHg)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
DBP (mmHg)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
TC (mg/dl)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
LDL (mg/dl)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
HDL (mg/dl)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
TG (mg/dl)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
eGFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Hipoglikemia</b>					
Łagodna hipoglikemia, liczba/100 pacjentolat	██████	██████	██████	██████	██████
Ciężka hipoglikemia wymagająca opieki medycznej, liczba/100 pacjentolat	██████	██████	██████	██████	██████
Odsetek nocnej hipoglikemii wśród wszystkich epizodów hipoglikemii łagodnej	██████	██████	██████	██████	██████
<b>Zmiana użyteczności związana z leczeniem ^</b>					
Zmiana użyteczności związana z leczeniem	██████	██████	██████	██████	██████



Porównanie z intensyfikacją leczenia insuliną (placebo) - populacja chorych leczonych  $\geq 10AD$  i insuliną

Dane wejściowe do modelu, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylu i kontynuacji dotychczasowej terapii (intensyfikacji leczenia insuliną; placebo) w populacji chorych leczonych  $\geq 10AD$  i insuliną, określono na podstawie wyników z randomizowanego badania klinicznego PIONEER 8.

W analizie podstawowej uwzględniono analizę *treatment policy estimand*, która odzwierciedla populację ITT w badaniu oraz dane z najdłuższego okresu obserwacji, który umożliwił porównanie analizowanych interwencji (52 tyg. dla analizy skuteczności i 57 tyg. dla analizy bezpieczeństwa).

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono:

- analizę *treatment policy estimand* dla okresu obserwacji wynoszącego 26 tygodni;
- analizę *trial product estimand* dla najdłuższego okresu obserwacji.

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

Tab. 8. Wyniki porównania semaglutydu podawanego doustnie i placebo (intensyfikacja leczenia insuliną) w populacji chorych leczonych  $\geq 10$ AD i insuliną - analiza podstawowa (analiza *treatment policy estimand*, okres obserwacji 52 tyg.).

Średnia $\pm$ SE	PIONEER 8*		
	SEM 14 mg	SEM 7 mg	PLA (intensyfikacja NS)
<b>Efekty leczenia (zmiana w stosunku do wartości początkowej)</b>			
HbA <sub>1c</sub> (%)	██████	██████	██████
SBP (mmHg)	██████	██████	██████
DBP (mmHg)	██████	██████	██████
TC (mg/dl)	██████	██████	██████
LDL (mg/dl)	██████	██████	██████
HDL (mg/dl)	██████	██████	██████
TG (mg/dl)	██████	██████	██████
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	██████	██████	██████
eGFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	██████	██████	██████
<b>Hipoglikemia**</b>			
Łagodna hipoglikemia <sup>^</sup> , liczba/100 pacjentolat	████	████	████
Ciężka hipoglikemia wymagająca opieki medycznej, liczba/100 pacjentolat	█	█	█
Odsetek nocnej hipoglikemii wśród wszystkich epizodów hipoglikemii łagodnej <sup>^^</sup>	████	████	████
<b>Zmiana użyteczności związana z leczeniem#</b>			
Zmiana użyteczności związana z leczeniem	████	████	████



Tab. 9. Wyniki porównania semaglutylu podawanego doustnie i placebo (intensyfikacja leczenia insuliną) w populacji chorych leczonych  $\geq 10$ AD i insuliną - analiza wrażliwości (analiza *treatment policy estimand*, okres obserwacji 26 tyg.).

Średnia $\pm$ SE	PIONEER 8*		
	SEM 14 mg	SEM 7 mg	PLA (intensyfikacja NS)
<b>Efekty leczenia (zmiana w stosunku do wartości początkowej)</b>			
HbA <sub>1c</sub> (%)	██████	██████	██████
SBP (mmHg)	██████	██████	██████
DBP (mmHg)	██████	██████	██████
TC (mg/dl)	██████	██████	██████
LDL (mg/dl)	██████	██████	██████
HDL (mg/dl)	██████	██████	██████
TG (mg/dl)	██████	██████	██████
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	██████	██████	██████
eGFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	██████	██████	██████
<b>Hipoglikemia</b>			
Łagodna hipoglikemia <sup>^</sup> , liczba/100 pacjentolat	████	████	████
Ciężka hipoglikemia wymagająca opieki medycznej, liczba/100 pacjentolat	█	█	█
Odsetek nocnej hipoglikemii wśród wszystkich epizodów <sup>^^</sup> hipoglikemii łagodnej	████	████	████
<b>Zmiana użyteczności związana z leczeniem#</b>			
Zmiana użyteczności związana z leczeniem	████	████	████

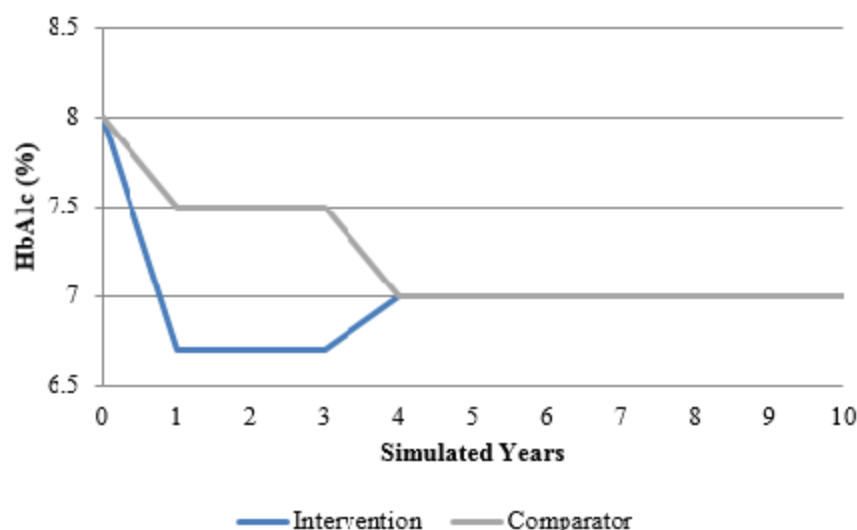
Tab. 10. Wyniki porównania semaglutylu podawanego doustnie i placebo (intensyfikacja leczenia insuliną) w populacji chorych leczonych  $\geq 10$ AD i insuliną - analiza wrażliwości (analiza *trial product estimand*, okres obserwacji 52 tyg.).

Średnia $\pm$ SE	PIONEER 8*		
	SEM 14 mg	SEM 7 mg	PLA (intensyfikacja NS)
<b>Efekty leczenia (zmiana w stosunku do wartości początkowej)</b>			
HbA <sub>1c</sub> (%)	██████	██████	██████
SBP (mmHg)	██████	██████	██████
DBP (mmHg)	██████	██████	██████
TC (mg/dl)	██████	██████	██████
LDL (mg/dl)	██████	██████	██████
HDL (mg/dl)	██████	██████	██████
TG (mg/dl)	██████	██████	██████
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	██████	██████	██████
eGFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	██████	██████	██████
<b>Hipoglikemia</b>			
Łagodna hipoglikemia <sup>^</sup> , liczba/100 pacjentolat	████	████	████
Ciężka hipoglikemia wymagająca opieki medycznej, liczba/100 pacjentolat	█	█	█
Odsetek nocnej hipoglikemii wśród wszystkich epizodów <sup>^^</sup> hipoglikemii łagodnej	████	████	████
<b>Zmiana użyteczności związana z leczeniem#</b>			
Zmiana użyteczności związana z leczeniem	████	████	████

### **Intensyfikacja terapii**

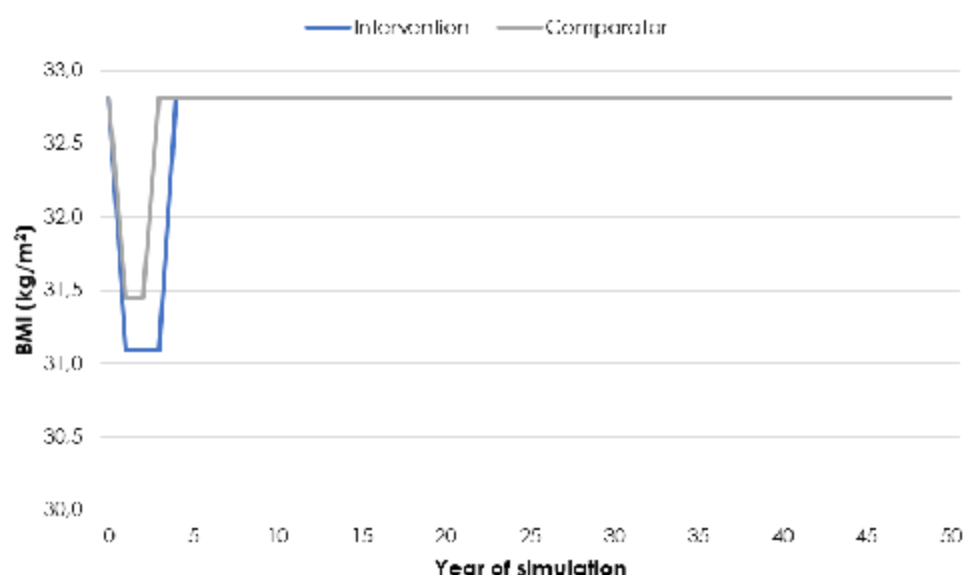
Założono liniową zmianę HbA<sub>1c</sub> do momentu intensyfikacji leczenia. Zmiana leczenia następuje po 3 latach, zgodnie z analizą ekonomiczną dla semaglutydu podawanego podskórnie (Ozempic®; intensyfikacja insulinoterapii, patrz rozdz. 5). Przyjęto HbA<sub>1c</sub> na poziomie 7% po zmianie leczenia, zgodnie z poniższym schematem.

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



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

**Ryc 2. Zmiana BMI w czasie - analiza podstawowa.**



W analizie wrażliwości po zastosowaniu efektów leczenia w pierwszym roku HbA<sub>1c</sub> modelowano zgodnie z silnikiem ryzyka UKPDS. Założono, że chorzy będą otrzymywać



semaglutyd lub komparator do momentu przekroczenia granicy HbA1c=7,5%. Po tym czasie nastąpi intensyfikacja leczenia (intensyfikacja insulinoterapii, patrz rozdz. 5). Efekty intensyfikacji leczenia przyjęto na podstawie równań wieloczynnikowych „Core” oszacowanych w badaniu Willis 2017,<sup>28</sup> zgodnie z poniższym wzorem.

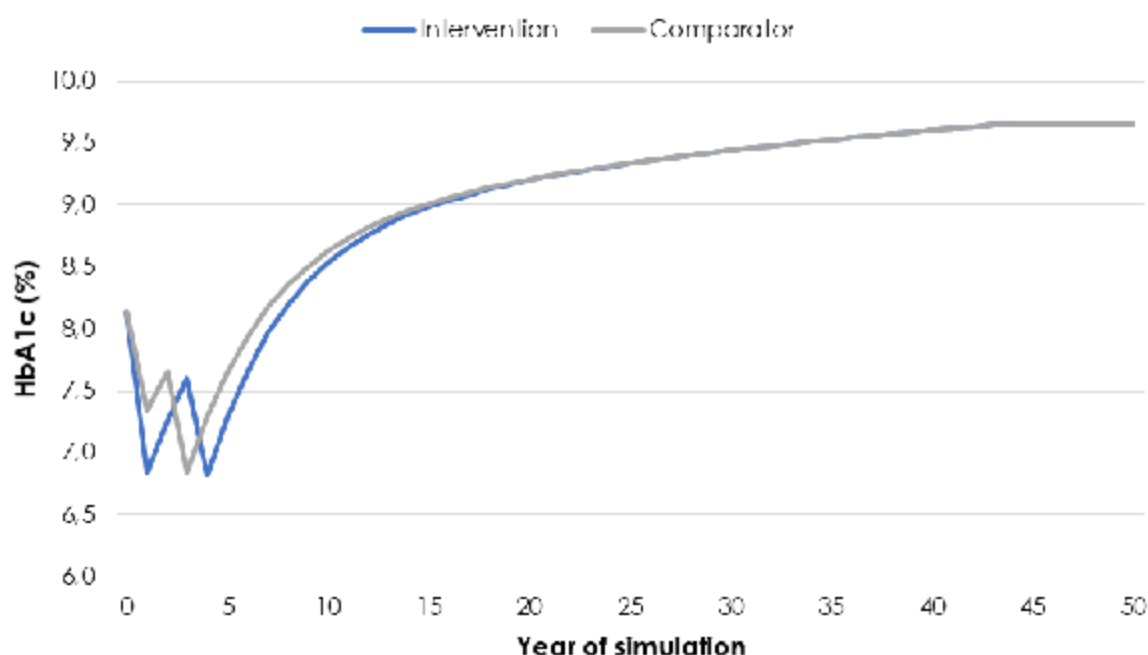
$$\begin{aligned} \text{Change in HbA1c} &= 3.371 + (-0.515 * \text{baseline HbA1c [\%]}) + (-0.993 * \text{insulin dose [IU per kg]}) \\ &+ (0.004 * \text{study duration [weeks]}) \end{aligned}$$

Zmiany poszczególnych parametrów po intensyfikacji leczenia przyjęto zgodnie z danymi globalnymi Wnioskodawcy jak w przypadku intensyfikacji leczenia po zastosowaniu semaglutylu 14 mg.

Po zastosowaniu efektów intensyfikacji leczenia przyjęto dalszy wzrost HbA1c zgodnie z silnikiem ryzyka UKPDS (patrz poniższy rysunek).

Przyjęcie wartości HbA1c dla intensyfikacji leczenia na poziomie 7,5% jest zgodne z podejściem przyjętym przez NICE do oceny efektywności kosztowej inhibitorów SGLT-2.<sup>29</sup>

**Ryc 3. Zmiana HbA<sub>1c</sub> w czasie - analiza wrażliwości.**



Założono, że BW będzie się utrzymywała na stałym poziomie podczas leczenia semaglutylidem lub komparatorem. W momencie intensyfikacji leczenia BW będzie wracało do wartości początkowej, jak w analizie podstawowej.

Przyjęto, zgodnie z wynikami badania UKHSG 2007, że w przypadku intensyfikacji leczenia częstości występowania łagodnej hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii wymagającej opieki medycznej wynoszą odpowiednio 408/100 pacjentolat oraz 10/100 pacjentolat.<sup>30</sup>

Tab. 11. Przyjęta w analizie skuteczność intensyfikacji terapii - analiza podstawowa i analiza wrażliwości.

Średnia ± SD	Intensyfikacja terapii - BC	Źródło danych - BC	Intensyfikacja terapii - SA	Źródło danych - SA
<b>Efekty leczenia (zmiana w stosunku do wartości początkowej)</b>				
HbA <sub>1c</sub> (%)	█	████████	█	████████
SBP (mmHg)	█	████████	█	████████
DBP (mmHg)	█		█	████████
TC (mmol/L)	█		█	████████
LDL (mmol/L)	█		█	█
HDL (mmol/L)	█		█	
TG (mmol/L)	█		█	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	█		█	
eGFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	█		█	
<b>Hipoglikemia</b>				
Łagodna hipoglikemia, liczba/100 pacjentolat	408	UKHSG 2007 <sup>30</sup>	408	UKHSG 2007 <sup>30</sup>
Ciężka hipoglikemia wymagająca opieki medycznej, liczba/100 pacjentolat	10		10	
Odsetek nocnej hipoglikemii wśród wszystkich epizodów hipoglikemii łagodnej	0		0	
<b>Zmiana użyteczności związana z leczeniem</b>				
Zmiana użyteczności związana z leczeniem	0,00	Jak w CEA Ozempic <sup>®16</sup>	█	████████

BC - analiza podstawowa; SA - analiza wrażliwości; ^ przyjęto HbA<sub>1c</sub> na poziomie 7% po zmianie leczenia; \* przyjęto, że BMI będzie wracać do wartości początkowej.

### 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 cukrzycą utrata użyteczności związana z hipoglikemią zawiera się pomiędzy skrajnymi oszacowaniami odnalezionymi w ramach przeglądu. W związku z tym w analizie wykorzystano domyślne wartości użyteczności - najbardziej wiarygodne wyniki, dające możliwość pracy na jednolitym modelu dla różnych porównań. Źródła danych wykorzystanych w analizie podstawowej (CORE default) przedstawiono szczegółowo w aneksie.

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®).<sup>25</sup> Przyjęty zestaw użyteczności był spójny z zastosowanym w analizie ekonomicznej dla semaglutynu podawanego podskórnie (Ozempic®)<sup>6</sup> oraz z opublikowanym w przeglądzie systematycznym Beaudet 2014<sup>31</sup> - patrz rozdz. 8.4.2.1.

Tab. 12. Wejściowe wartości użyteczności stanów zdrowotnych w modelu.

Zdarzenie/stan	BC	BC - Źródło	SA	SA - Źródło
Cukrzyca typu 2 bez powikłań - <i>U T2 no complications</i>	0,814	CORE Default v.9.0	0,785	CEA Trulicity®
Zawał mięśnia sercowego w pierwszym roku - <i>DisU MI event</i>	-0,129	CORE Default v.9.0	-0,055	CEA Trulicity®
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 angina</i>	0,682	CORE Default v.9.0	0,695	CEA Trulicity®

Zdarzenie/stan	BC	BC - Źródło	SA	SA - Źródło
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 PVD</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>UBDR, U BDR wrongly treated</i>	0,790	CORE Default v.9.0	0,745	CEA Trulicity®
Retinopatia proliferacyjna (PDR) - <i>UPDR 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®
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>DisU 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>DisU for NSHE (daytime)</i>	-0,005	CORE Default v.9.0	-0,014	CEA Trulicity®
Nieciężka hipoglikemia nocna - <i>DisU for NSHE (nocturnal)</i>	-0,007	CORE Default v.9.0	-0,014	CEA Trulicity®
Ciężka hipoglikemia dzienna wymagająca pomocy niemedycznej - <i>DisU for SHE 1 (daytime)</i>	-0,0183	CORE Default v.9.0	-0,047	CEA Trulicity®
Ciężka hipoglikemia nocna wymagająca pomocy niemedycznej - <i>DisU for SHE 1 (nocturnal)</i>	-0,0183	CORE Default v.9.0	-0,047	CEA Trulicity®
Ciężka hipoglikemia dzienna wymagająca pomocy medycznej - <i>DisU for SHE 2 (daytime)</i>	-0,055	CORE Default v.9.0	-0,047	CEA Trulicity®
Ciężka hipoglikemia nocna wymagająca pomocy medycznej - <i>DisU for SHE 2 (nocturnal)</i>	-0,057	CORE Default v.9.0	-0,047	CEA Trulicity®

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

## 8.2.4 Parametry kosztowe

Poniżej zestawiono polskie dane kosztowe użyte w parametryzacji modelu.

### 8.2.4.1 Koszty terapii

W ramach kosztów terapii uwzględniono koszty nabycia substancji czynnych (semaglutynu, inhibitorów SGLT-2 i insuliny), koszt zakupu doustnych leków przeciwcukrzycowych (tj. leczenia skojarzonego), koszty igieł oraz koszty monitorowania stężenia glukozy we krwi (tj. pasków i lancetów).

Semaglutyn jest podawany raz dziennie, co przy pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich daje średnio 365,25 podania leku w ciągu roku (12,18 opakowania leku rocznie niezależnie od stosowanej dawki; tj. 365,25/30 dni). W analizie uwzględniono dawki semaglutynu 14 mg i 7 mg. Nie uwzględniono semaglutynu w dawce 3 mg, gdyż zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie jest ona dawką podtrzymującą.<sup>32</sup> Przyjęte w analizie ekonomicznej wyniki dotyczące skuteczności na podstawie badań PIONEER 3 i PIONEER 8 uwzględniają jednak początkowe stosowanie semaglutynu w dawce 3 mg. Wybiórcza ocena skuteczności dawki 3 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 >20AD

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. 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 glicypiryd (najczęściej stosowana pochodna sulfonilomocznika w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej), 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.<sup>33</sup>

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2021 r. chorym stosującym doustne leki przeciwcukrzycowe i/lub analogi GLP-1 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 >10AD i insulina

Średnią dawkę dobową insuliny przyjęto na podstawie wyników badania PIONEER 8 w grupie placebo po 52 tygodniach na 65 IU. W analizie przyjęto, że zmiana dawkowania insuliny podczas stosowania semaglutylu w dawce 14 mg będzie polegała na redukcji średniej dawki insuliny o 17 IU względem grupy kontynuującej dotychczasowe leczenie, natomiast podczas stosowania semaglutylu w dawce 7 mg - redukcji średniej dawki insuliny o 16 IU (dane z 52 tyg. obserwacji).<sup>34</sup> W związku z tym dawkę insuliny dodanej do semaglutylu 14 mg przyjęto na 48 IU, natomiast dodanej do semaglutylu 7 mg - na 49 IU.

Z uwagi na stosowanie w badaniu PIONEER 8 zarówno insuliny bazowej (42% chorych), jak i w schemacie basal-bolus (39% chorych) oraz mieszanek insulinowych (18%), w analizie koszt insuliny przyjęto jako średnią ważoną udziałem w rynku wszystkich preparatów insulin. W ramach analizy wrażliwości przyjęto dodanie semaglutylu do insuliny bazowej (koszt insuliny jako średnia ważona udziałem w rynku insuliny NPH i długodziałających analogów insuliny).

W analizie przyjęto, że 100% pacjentów stosuje metforminę podczas stosowania semaglutylu lub kontynuacji dotychczasowego leczenia. 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 insulin) w dawce 65 IU w skojarzeniu z metforminą w dawce 2 g/d.

Przyjęto 5 pomiarów stężenia glukozy w ciągu dnia i 3 podania insuliny w ciągu dnia (zużycie 3 igieł dziennie).

**Koszty** leków refundowanych w cukrzycy - insuliny bazowej (NPH, długodziałających analogów insuliny) i pozostałych preparatów insulin, oraz metforminy i glibepirydu, a także koszty pasków do oznaczania glukozy we krwi przyjęto w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 r.<sup>4</sup> jako średnią ważoną udziałem preparatów oszacowaną w oparciu o liczbę sprzedanych opakowań we wrześniu 2020 r. (najnowsze dane sprzedażowe NFZ).<sup>19</sup>

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla semaglutylu nie ma konieczności dostosowywania dawki w związku z wiekiem pacjenta. Jednak doświadczenie dotyczące stosowania produktu u pacjentów w wieku 75 lat i starszych są ograniczone. Przyjęto, że semaglutyd nie będzie stosowany u chorych powyżej 75 roku życia i nie będzie przejmował rynku insulin finansowanych w ramach katalogu D (Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm.)). Stąd w analizie nie wykorzystano danych kosztowych publikowanych przez Narodowy

Fundusz Zdrowia, na podstawie których jest możliwe oszacowanie średniej kwoty refundacji każdego z opakowań insuliny bez podziału na typ finansowania i grupę docelową. Założenie jest założeniem konserwatywnym i powoduje niedoszacowanie kosztów refundacji insuliny finansowanej chorym w wieku powyżej 75 roku życia bez kwoty współpłacenia.

Roczny koszt leczenia semaglutydem w dawce 14 mg (w tym koszt pasków i nakłuwaczy oraz leczenia skojarzonego) oszacowano na:

██████████  
██████████  
██████████████████████████████████████  
██████████

Roczny koszt leczenia semaglutydem w dawce 7 mg (w tym koszt pasków i nakłuwaczy oraz leczenia skojarzonego) oszacowano na:

██████████  
██████████  
██████████████████████████████████████  
██████████

Tab. 13. Koszt leków przeciwcukrzycowych i igieł oraz pasków i nakłuwaczy do oznaczania stężenia glukozy we krwi wykorzystanych w niniejszej analizie (PLN).

Substancja	PDD	Koszt NFZ, PLN/PDD	Koszt NFZ i pacjenta, PLN/PDD	Koszt NFZ, PLN/rok	Koszt NFZ i pacjenta, PLN/rok
Populacja chorych leczonych $\geq$ 2OAD					
SEM	14 mg	████	████	████████	████████
SEM	7 mg	████	████	████████	████████
EMPA	10 mg	4,16	6,09	1 518,14	2 222,55
CANA	100 mg	4,16	6,16	1 518,22	2 251,64
DAPA	10 mg	4,16	5,94	1 518,22	2 168,85
INS*	40 IU	2,52	3,25	919,59	1 185,68
MET	2 g	0,35	0,67	126,72	243,36
SUL (glimepiryd)	4 mg	0,32	0,61	116,12	223,16
paski - SEM/SGLT-2+MET+SUL	1,4	0,76	1,10	277,63	401,37
paski - INS*	5	3,48	3,85	1 271,41	1 404,80
nakłuwacze - SEM/SGLT-2+MET+SUL	1,4	0,00	0,46	0,00	168,05
nakłuwacze - INS*	5	0,00	1,61	0,00	588,19
igły - INS*	3	0,00	1,72	0,00	627,61
Populacja chorych leczonych $\geq$ 1OAD i insuliną					
SEM	14 mg	████	████	████████	████████
SEM	7 mg	████	████	████████	████████
MET	2 g	0,35	0,67	126,72	243,36
insulina - SEM 14 mg + MET	48 IU	3,02	3,90	1 103,51	1 422,82

Substancja	PDD	Koszt NFZ, PLN/PDD	Koszt NFZ i pacjenta, PLN/PDD	Koszt NFZ, PLN/rok	Koszt NFZ i pacjenta, PLN/rok
insulina - SEM 7 mg + MET	49 IU	3,08	3,98	1 126,50	1 452,46
insulina - MET	65 IU	4,09	5,28	1 494,33	1 926,73
INS*	65 IU	4,09	5,28	1 494,33	1 926,73
paski	5	3,48	3,85	1 271,41	1 404,80
naktuwacze	5	0,00	1,61	0,00	588,19
igły	3	0,00	1,72	0,00	627,61

PDD - przepisana dawka dobową; \* intensywna insulinoterapia podawana po 3 latach leczenia semaglutydem 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 naktuwaczy oraz leczenia skojarzonego) zebrano w Tab. 14. Koszty intensyfikacji terapii dla wszystkich analizowanych ramion w ramach każdej z analizowanych populacji są jednakowe:

- populacja chorych leczonych  $\geq 2\text{OAD}$ : 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 naktuwaczy;
- populacja chorych leczonych  $\geq 1\text{OAD}$  i insuliną: koszt insulin stosowanych w dawce 65 IU na dzień zgodnie z DDD wg WHO, w skojarzeniu z metforminą w dawce 2 g/d włącznie z kosztami igieł, pasków i naktuwaczy.

**Tab. 14. Roczny koszt semaglutylu, komparatów i intensywnej insulinoterapii wraz z leczeniem skojarzonym, igłami oraz paskami i naktuwaczami do oznaczania stężenia glukozy we krwi (PLN).**

Lek	Skojarzenie	Koszt NFZ, PLN/rok	Koszt NFZ i pacjenta, PLN/rok
Populacja chorych leczonych $\geq 2\text{OAD}$			
SEM 14 mg	+ MET + SUL + paski i naktuwacze	■	■
SEM 7 mg	+ MET + SUL + paski i naktuwacze	■	■
EMPA 10 mg	+ MET + SUL + paski i naktuwacze	2 038,61	3 258,48
CANA 100 mg	+ MET + SUL + paski i naktuwacze	2 038,70	3 287,58
DAPA 10 mg	+ MET + SUL + paski i naktuwacze	2 038,70	3 204,79
INS* 40 IU/d	+ MET + paski i naktuwacze + igły	2 317,72	4 049,63
Populacja chorych leczonych $\geq 1\text{OAD}$ i insuliną			
SEM 14 mg	+ MET + INS 48 IU + paski i naktuwacze + igły	■	■
SEM 7 mg	+ MET + INS 49 IU + paski i naktuwacze + igły	■	■
INS 65 IU	+ MET + paski i naktuwacze + igły	2 892,46	4 790,68
INS* 65 IU/d	+ MET + paski i naktuwacze + igły	2 892,46	4 790,68

Koszt roczny leczenia.



\* intensywne insulino-terapia podawana 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.

W analizie podstawowej koszty leczenia powikłań przyjęto zgodnie z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej dla liraglutylu (Victoza®; po uwzględnieniu inflacji),<sup>17</sup> w ramach której dane dotyczące zużycia zasobów medycznych, zostały zebrane podczas pogłębionych wywiadów z ekspertami klinicznymi lub w formie konsensu grup eksperckich. Wywiady przeprowadzono z ekspertami w obszarze diabetologii, kardiologii, neurologii, nefrologii, okulistyki i transplantologii. Dane walidowano w oparciu o dostępne dane literaturowe, dane w trakcie publikacji, dane niepublikowane pochodzące z baz danych prowadzonych przez ekspertów. Koszty hospitalizacji, wizyt, zabiegów i in. przypisano w oparciu o Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia<sup>35</sup> - wyceny punktowe przyjęto zgodnie z Informatorem o umowach NFZ.<sup>36</sup> Szczegółowy opis procesu zbierania danych kosztowych i ich źródeł, kategorii uwzględnionych kosztów, ich zużycia oraz kosztów jednostkowych przedstawiono w osobnym dokumencie - *Polskie dane kosztowe*.<sup>37</sup>

W analizie wrażliwości koszty leczenia powikłań cukrzycowych i pozostałe koszty uwzględnione w modelu ekonomicznym oszacowano zgodnie z analizą weryfikacyjną dla dulaglutylu (Trulicity®; po uwzględnieniu inflacji), jako średnia arytmetyczna kosztów uwzględnionych w analizach ekonomicznych dla leków stosowanych w cukrzycy typu 2, opartych na modelu CORE (na podstawie opublikowanych analiz ekonomicznych/Analiz Weryfikacyjnych AOTMiT dla leków Lantus® 2014,<sup>38</sup> Levemir® 2014,<sup>39</sup> Invokana® 2014<sup>40</sup>).

Zastosowane podejście jest spójne z uwzględnionym w analizie ekonomicznej dla semaglutylu podawanego podskórnym (Ozempic®).<sup>16</sup> Przyjęto, że dane kosztowe uwzględnione we wniosku refundacyjnym dla semaglutylu podawanego podskórnym (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 (2017-20120; na podstawie danych GUS).<sup>41,42,43,44</sup>

Tab. 15. 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>	■	■	76,31	182,68
Aspiryna - <i>Aspirin</i>	■	■	0,00	104,59
Inhibitory konwertazy angiotensyny - <i>ACE inhibitors</i>	■	■	30,39	97,05

Kategoria kosztu	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
	NFZ, PLN	NFZ+pacjent, PLN	NFZ, PLN	NFZ+pacjent, PLN
Badania przesiewowe w kierunku mikroalbuminurii - <i>Screening for Microalbuminuria</i>	■	■	35,90	35,90
Badania przesiewowe w kierunku proteinurii - <i>Screening for Gross Proteinuria</i>	■	■	71,81	71,81
Przerwanie leczenia inhibitorami konwertazy angiotensynowej z powodu DN - <i>Stopping ACEs due to SEs</i>	■	■	69,47	136,24
Badania przesiewowe w kierunku chorób oczu - <i>Eye screening</i>	■	■	35,90	35,90
Badania przesiewowe w kierunku stopy cukrzycowej - <i>Foot screening program</i>	■	■	35,90	35,90
Niestandardowe leczenie owrzodzenia - <i>Non-standard ulcer treatment (eg. Regranex)</i>	■	■	0,00	0,00
<b>Powikłania sercowo-naczyniowe - DIRECT COSTS CVD COMPLICATIONS</b>				
Zawał w pierwszym roku - <i>c MI 1st year</i>	■	■	13 755,43	13 863,42
Zawał w kolejnych latach - <i>c MI 2nd+ years</i>	■	■	3 008,94	3 116,93
Choroba wieńcowa w pierwszym roku - <i>c angina 1st year</i>	■	■	1 313,41	1 365,60
Choroba wieńcowa w kolejnych latach - <i>c angina 2nd+ years</i>	■	■	1 313,41	1 365,60
Niewydolność serca w pierwszym roku - <i>c CHF 1st year</i>	■	■	7 609,91	7 621,88
Niewydolność serca w kolejnych latach - <i>c CHF 2nd+ years</i>	■	■	7 609,91	7 621,88
Udar w pierwszym roku - <i>c stroke 1st year</i>	■	■	16 153,54	16 170,03
Udar w kolejnych latach - <i>c stroke 2nd+ years</i>	■	■	624,71	641,21
Zgon w ciągu 30 dni od udaru - <i>c stroke death within 30 days</i>	■	■	4 151,17	4 151,17
Choroba naczyń obwodowych w pierwszym roku - <i>c PVD 1st year</i>	■	■	651,43	667,05

Kategoria kosztu	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
	NFZ, PLN	NFZ+pacjent, PLN	NFZ, PLN	NFZ+pacjent, PLN
Choroba naczyń obwodowych w kolejnych latach - c <i>PVD 2nd+ years</i>	██████	██████	651,43	667,05
Powikłania związane z nerkami - <i>DIRECT COSTS RENAL COMPLICATIONS</i>				
Hemodializa w pierwszym roku - <i>HD costs 1st year</i>	██████	██████	77 072,18	77 072,18
Hemodializa w kolejnych latach - <i>annual costs HD 2+ years</i>	██████	██████	74 207,09	74 207,09
Dializa otrzewnowa w pierwszym roku - <i>PD costs 1st year</i>	██████	██████	93 704,72	93 704,72
Dializa otrzewnowa w kolejnych latach - <i>annual costs PD 2+ years</i>	██████	██████	90 839,64	90 839,64
Przeszczep nerki w pierwszym roku - <i>RT costs 1st year</i>	██████	██████	65 261,99	65 566,97
Przeszczep nerki w kolejnych latach - <i>annual costs RT 2+ years</i>	██████	██████	14 747,52	15 069,99
Ostre powikłania - <i>DIRECT COSTS ACUTE EVENTS</i> , koszt epizodu				
Łagodna hipoglikemia - c <i>NSHE</i>	██████	██████	0,00	0,00
Ciężka hipoglikemia wymagająca pomocy niemedycznej - c <i>SHE 1</i>	██████	██████	0,00	0,00
Ciężka hipoglikemia wymagająca pomocy medycznej - c <i>SHE 2</i>	██████	██████	383,93	387,34
Kwasica ketonowa - c <i>keto event</i>	██████	██████	2 715,14	2 715,14
Kwasica mleczanowa - c <i>lactic acid event</i>	██████	██████	2 715,14	2 715,14
Obrzęk - c <i>edema onset (adv.ev.)</i>	██████	██████	0,00	0,00
Obrzęk - obserwacja - c <i>edema follow up (adv.ev.)</i>	██████	██████	0,00	0,00
Powikłania związane z narządem wzroku - <i>DIRECT COSTS EYE DISEASE</i>				
Laseroterapia - c <i>laser treatment</i>	██████	██████	2 017,37	2 017,37
Operacja zaćmy - c <i>cataract operation</i>	██████	██████	3 158,54	3 162,35
Obserwacja po leczeniu zaćmy - c <i>following cataract operation</i>	██████	██████	71,81	71,81
Utrata wzroku w pierwszym roku - c <i>blindness - year of onset</i>	██████	██████	2 958,27	2 958,27

Kategoria kosztu	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
	NFZ, PLN	NFZ+pacjent, PLN	NFZ, PLN	NFZ+pacjent, PLN
Utrata wzroku w kolejnych latach - c <i>blindness - following years</i>	██████	██████	190,59	190,59
Neuropatia, owrzodzenie, amputacja - <i>DIRECT COSTS NEUROPI FOOT ULCERI AMP</i>				
Neuropatia w pierwszym roku - c <i>neurop 1st year</i>	██████	██████	1 210,87	1 248,97
Neuropatia w kolejnych latach - c <i>neurop 2nd+ years</i>	██████	██████	749,18	787,25
Amputacja kończyny bez protezowania - c <i>amputation (event based)</i>	██████	██████	9 486,02	9 486,02
Amputacja kończyny z protezą - c <i>amputation Prosthesis (event based)</i>	██████	██████	12 993,93	12 993,93
Leczenie zgorzeli - c <i>gangrene treatment</i>	██████	██████	5 159,15	5 176,99
Obserwacja po leczeniu owrzodzenia - c <i>after healed ulcer</i>	██████	██████	37,80	37,80
Leczenie zakażonego owrzodzenia - c <i>infected ulcer</i>	██████	██████	3 029,95	3 153,88
Leczenie niezakażonego owrzodzenia - c <i>standard uninfected ulcer</i>	██████	██████	91,78	91,78
Obserwacja po leczeniu owrzodzenia i amputacji - c <i>healed ulcer history of amputation</i>	██████	██████	304,25	304,25

### 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 dulaglutynu<sup>25</sup>). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono inne postępowanie medyczne zgodnie z przyjętym w analizie ekonomicznej dla liraglutynu.<sup>17</sup> To samo podejście zastosowano w analizie ekonomicznej dla semaglutynu podawanego podskórnie (Ozempic®).<sup>16</sup>

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 liraglutynu, 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®).<sup>17</sup>

Tab. 16. Inne postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy (*other management*).

Kategoria parametrów	Analiza podstawowa (CORE default)	Analiza wrażliwości (CEA Victoza®) <sup>17</sup>
Leczenie towarzyszące		
Odsetek chorych stosujących kwas acetylosalicylowy w prewencji pierwotnej - <i>Prop 1° prevention ASP</i>	0,456	██████
Odsetek chorych stosujących kwas acetylosalicylowy w prewencji wtórnej - <i>Prop 2° prevention ASP</i>	0,755	██████
Odsetek chorych stosujących statyny w prewencji pierwotnej - <i>Prop 1° prevention Statins</i>	0,450	██████
Odsetek chorych stosujących statyny w prewencji wtórnej - <i>Prop 2° prevention Statins</i>	0,878	██████
Odsetek chorych stosujących inhibitory konwertazy angiotensyny w prewencji pierwotnej - <i>Prop 1° prevention ACE-I</i>	0,500	██████
Odsetek chorych stosujących inhibitory konwertazy angiotensyny w prewencji wtórnej - <i>Prop 2° prevention ACE-I</i>	0,708	██████
Diagnostyka		
Odsetek chorych uczestniczących w programie prewencji owrzodzenia stóp - <i>Prop on foot ulcer prevention program</i>	0,683	██████
Odsetek chorych poddawanych diagnostyce chorób oczu - <i>Prop screened eye disease</i>	1,000	██████
Odsetek chorych poddawanych diagnostyce nefropatii - <i>Prop screened for renal disease</i>	1,000	██████
Odsetek chorych otrzymujących 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	██████

Kategoria parametrów	Analiza podstawowa (CORE default)	Analiza wrażliwości (CEA Victoza®) <sup>17</sup>
Czułość testu diagnostycznego retinopatii - <i>Sensitivity eye screening</i>	0,920	■
Swoistość testu diagnostycznego retinopatii - <i>Specificity eye screening</i>	0,960	■
Czułość testu diagnostycznego na obecność GRP - <i>Sensitivity GPR screening</i>	0,830	■
Czułość testu diagnostycznego na obecność mikroalbuminurii - <i>Sensitivity MAU screening</i>	0,830	■
Swoistość testu diagnostycznego na obecność mikroalbuminurii - <i>Specificity renal screening</i>	0,960	■

### 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”.<sup>14</sup>

W związku z powyższym oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji,<sup>15</sup> przyjęta stopa dyskontowa wynosi:

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

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

### 8.4 Walidacja modelu

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

rzędowa) i 90% zmienność ( $R^2=0,9023$ ) w zaobserwowanych wynikach z nieużytych badań (walidacja 3-rzędowa). Dla walidacji 2-rzędowych,  $R^2$  wyniósł 0,9576 dla cukrzycy typu 1 i 0,975 dla typu 2, a w 3-rzędowej - odpowiednio 0,9883 i 0,8748. W analizie korelacji wyników z 66 symulacji walidacyjnych współczynnik korelacji ukształtował się na poziomie 0,9224. Wykres korelacji pomiędzy danymi z opublikowanych badań a wartościami pochodzącymi z symulacji w modelu CORE charakteryzował się linią trendu o nachyleniu 1,0187 (wartość idealna to 1). Wartość współczynnika  $R^2$  dla cukrzycy typu 1 wyniosła 0,9778, a dla cukrzycy typu 2 - 0,8861. Różnica pomiędzy tymi wartościami może wynikać z faktu, iż w cukrzycy typu 2 zostało przeprowadzonych więcej 3-rzędowych walidacji (66%). Obserwacje odstające (ang. *outliers*) powstały z powodu losowej zmienności (zarówno w badaniach, jak i w modelu) oraz rozbieżności między symulacjami, które najprawdopodobniej są wynikiem braku szczegółowej charakterystyki analizowanej populacji lub ogólnego postępowania z chorym.

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

Zgodnie z informacjami autorów modelu z 2012 r., walidację przeprowadzono przy wykorzystaniu następujących badań: DCCT<sup>45</sup> i UKPDS<sup>46</sup> oraz ASPEN, VADT<sup>47</sup>, ADVANCE<sup>48</sup>, ACCORD,<sup>49,50</sup> ADDITION-Europe,<sup>51</sup> ASCOT,<sup>52</sup> CARDS,<sup>53</sup> DCCT/EDIC,<sup>54</sup> UKPDS 90.<sup>55</sup> Oszacowanie zdolności klinicznych parametrów wejściowych do modelu w odniesieniu do odwzorowywania zmian w odsetku zgonów przeprowadzono przy użyciu badania obserwacyjnego *General Practice Research Database* (GPRD).<sup>56</sup>

Wstępne wyniki ponownej walidacji zamieszczono w abstrakcie konferencyjnym (*72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association, Philadelphia, June 2012*).<sup>57</sup> W celu walidacji modelu wykonano serię 96 symulacji. W przypadku badań z okresem obserwacji  $\leq$  5 lat wartość współczynnika  $R^2$  dla cukrzycy typu 1 wyniosła 0,90 (0,72 w przypadku walidacji dla okresu 30 lat), a dla cukrzycy typu 2 - 0,88 (0,92 w przypadku walidacji dla okresu 20 lat).<sup>56</sup> Proces ponownej walidacji i jej wyniki - dla 112 symulacji, stratyfikowane ze względu na długość okresu obserwacji w badaniach - został szczegółowo opisany w publikacji McEwan 2014.<sup>58</sup>

Podsumowanie uzyskanych współczynników  $R^2$  w ramach przeprowadzonych walidacji w 2004 i 2013 r. udostępnione na stronie *CORE Diabetes Model* zebrano w poniższej tabeli.<sup>59</sup>

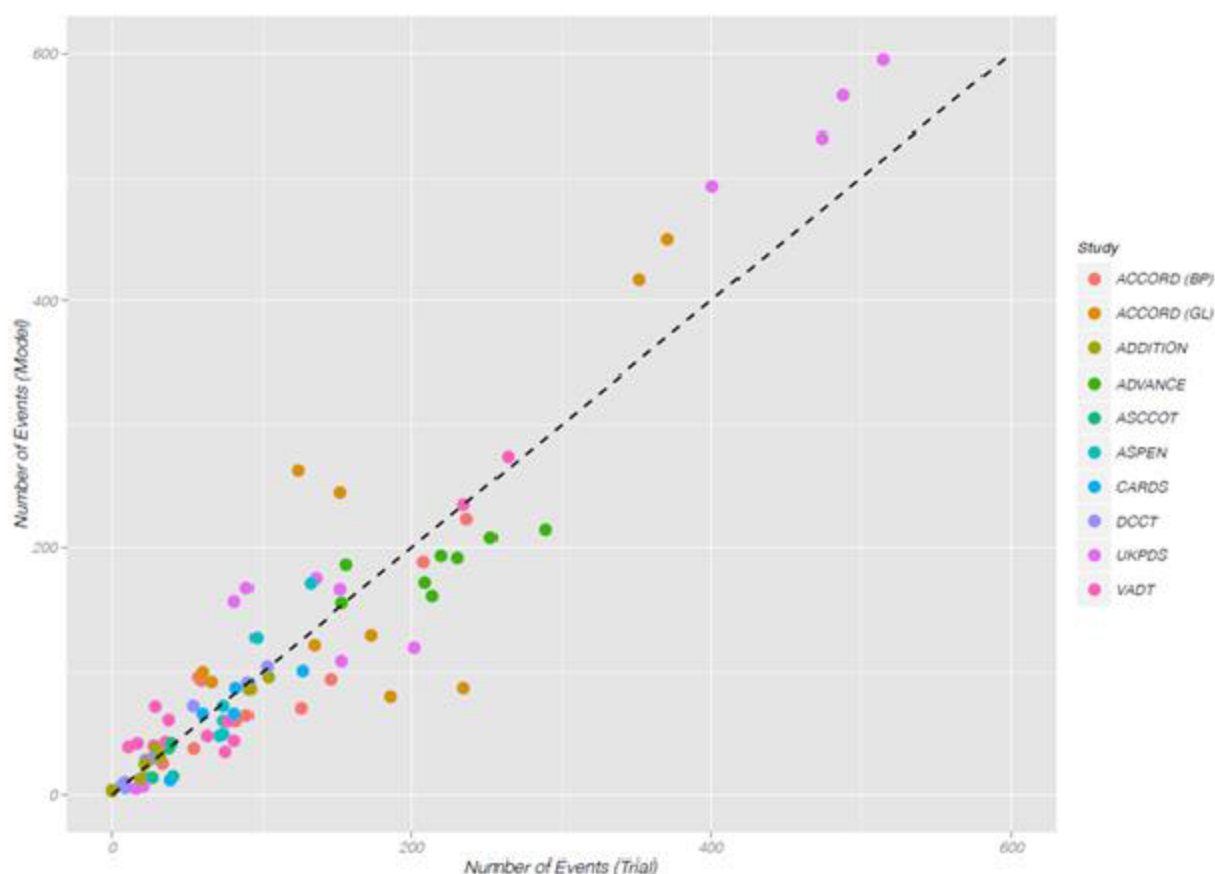
W ramach analizy konwergencji modelu przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania semaglutylidu w cukrzycy typu 2 - wyniki przeglądu patrz rozdz. 8.4.1.

Tab. 17. Współczynniki  $R^2$  w ramach przeprowadzonych walidacji w 2004 i 2013 r.

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

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

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





### 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 semaglutylu podawanego doustnie w porównaniu z inhibitorami SGLT-2 i pozostałymi analogami GLP-1 w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonilomocznika lub w porównaniu z intensyfikacją leczenia insuliną w populacji chorych z cukrzycą 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 semaglutylu podawanego doustnie w porównaniu z inhibitorami SGLT-2 i pozostałymi analogami GLP-1 w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonilomocznika lub w porównaniu z intensyfikacją leczenia insuliną w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej insuliną i metforminą;
- 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 15 marca 2021 r. zidentyfikowano jedno badanie spełniające kryteria włączenia do przeglądu (Hansen 2020).**

Celem analizy Hansen 2020<sup>60</sup> była ocena opłacalności stosowania semaglutylu podawanego doustnie w dawce 14 mg raz dziennie w porównaniu z dulaglutylem podawanym podskórnym w dawce 1,5 mg raz w tygodniu, eksenatylem w dawce 2 mg raz w tygodniu i 10 µg dwa razy dziennie, liraglutylem w dawce 1,8 mg raz dziennie, liksysenatylem w dawce 20 µg raz dziennie i semaglutylem podawanym podskórnym w dawce 1 mg raz w tygodniu w zakresie kosztu na pacjenta osiagającego docelowy poziom HbA1c (kosz kontroli choroby, ang. *cost of control*).

W analizie Hansen 2020 koszt kontroli choroby oszacowano jako iloraz rocznego kosztu związanego z leczeniem dla interwencji i odsetka chorych osiagających dany cel w wyniku leczenia daną interwencją. Obliczenia przeprowadzono w modelu przygotowanym w *Microsoft Excel*. Ze względu na horyzont czasowy krótszy niż 1 rok nie dyskutowano wyników klinicznych oraz kosztów. Koszty kontroli choroby oszacowano dla dwóch celów leczenia: HbA1c ≤ 6,5% oraz HbA1c < 7%. Odsetki chorych osiagających przyjęte w analizie cele leczenia cukrzycy przyjęto na podstawie metaanalizy sieciowej Nuhoho 2019, której wyniki zostały przedstawione w *Analizie klinicznej*. Koszty roczne substancji czynnych oszacowano na podstawie hurtowych kosztów nabycia (ang. *wholesale acquisition cost*). W analizie nie

uwzględniono kosztów kontroli glukozy we krwi biorąc pod uwagę, że stosowanie GLP-1 związane jest z niskim ryzykiem hipoglikemii.

Wyniki analizy wskazują, że stosowanie semaglutylidu doustnego i podskórnego związane było z najmniejszymi kosztami kontroli glikemii zarówno w zakresie  $HbA1c \leq 6,5\%$  (SEM 14 mg p.o.: 17 tys. USD; SEM 1 mg s.c.: 15 tys. USD vs inne GLP-1: 20-34 tys. USD) oraz  $HbA1c < 7\%$  (SEM 14 mg p.o. 13 tys. USD, SEM 1 mg s.c.: 13 tys. USD vs inne GLP-1: 15-20 tys. USD). W związku z powyższym, wydaje się, że **semaglutyd bez względu na drogę podania jest najbardziej opłacalnym kosztowo agonistą receptora GLP-1 w zakresie kontroli glikemii w Stanach Zjednoczonych.**

#### 8.4.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

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

Strategię i wyniki wyszukiwania przedstawiono w analizie ekonomicznej **Aestimo** dla insuliny detemir w rozdz. 1.3.8.3.1 (zestawienie użyteczności raportowanych we włączonych badaniach patrz Tabela 19 na str. 59 raportu Aestimo).<sup>61</sup> W ramach przeprowadzonego przeglądu włączono 53 analizy użyteczności stanów zdrowotnych. W większości odnalezionych publikacji użyteczności dla stanów zdrowotnych związanych z cukrzycą typu 2 oraz z towarzyszącymi progresji choroby powikłaniami zaczerpnięto z brytyjskiego badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS). Zakres użyteczności dla analizowanych parametrów wyniósł:

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

W raporcie Aestimo w analizie podstawowej przyjęto wartości użyteczności określone domyślnie w ówczesnej wersji modelu CORE (ver. 8.5; tabela 21 w rozdz. 1.3.8.3.2), natomiast w niniejszej analizie wykorzystano wartości z bardziej aktualnej wersji modelu CORE (ver. 9.0; patrz Tab. 12).

W przeglądzie systematycznym przeprowadzonym w ramach **niniejszej analizy** poszukiwano badań, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru lub na podstawie oszacowań ekspertów lub badań, w których przytoczono wartości utraty użyteczności dla najważniejszych powikłań (mikro- i makroangiopatii) związanych z progresją cukrzycy typu 2, jak również z wystąpieniem działań niepożądanych związanych ze stosowanymi terapiami obniżającymi stężenie glukozy we krwi, tj. dla użyteczności uwzględnionych w modelu CORE. Nie włączano abstraktów konferencyjnych oraz badań, w których nie podano wartości indeksów lub redukcji użyteczności. Wykluczono badania dostępne w języku innym niż polski, angielski, niemiecki lub francuski. Poszukiwano badań opublikowanych po 2014 roku, nieobjętych przeglądem systematycznym wykonanym w ramach analizy ekonomicznej Aestimo (patrz wyżej).<sup>61</sup>

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 71 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 (EQ-5D, EQ-5D-3L, TTO, SG). Większość z odnalezionych publikacji stanowi opracowania wtórne, głównie analizy ekonomiczne.

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

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; wersja 3.0): „Przygotowując analizę użyteczności kosztów, należy myśleć w kategoriach zestawów

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

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

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

Badanie	Andayani 2020 <sup>62</sup>	Arver 2014 <sup>63</sup>	Borisenko 2015 <sup>64</sup>	Brennan 2015 (SR) <sup>65</sup>	Campbell 2015 <sup>66</sup>	Charokopou 2015 <sup>67</sup>	Ericsson 2017 <sup>68</sup>	Evans 2014 <sup>69</sup>	Evans 2017 <sup>70</sup>
Źródło/metoda pomiaru	EQ-5D-5L	wtórne	wtórne (EQ-5D)	wtórne	wtórne	wtórne	wtórne	wtórne (TTO)	wtórne
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	0,74	dekrement: -0,121	-	-	0,9	-	-	-	-
Zawład mięśnia sercowego w pierwszym/kolejnym roku	-	-0,064/-0,032	-0,0626/-0,0368**	-0,0110 ( $\leq 1$ rok, EQ-5D)/-0,008 (rok 2+, EQ-5d) do -0,226 (HUI3)#	-	-0,055	-0,022	-	-
Choroba wieńcowa	0,73	-0,087/-0,044	-0,0854	-	0,8/0,92 (CHD)###	-0,090 (IHD)	-0,052	-	-
Niewydolność serca	-	-	-0,1167	-	-	-0,108	-0,082	-	-
Udar mózgu w pierwszym/kolejnym roku	0,49	-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)	-	-

Badanie	Andayani 2020 <sup>62</sup>	Arver 2014 <sup>63</sup>	Borisenko 2015 <sup>64</sup>	Brennan 2015 (SR) <sup>65</sup>	Campbell 2015 <sup>66</sup>	Charokopou 2015 <sup>67</sup>	Ericsson 2017 <sup>68</sup>	Evans 2014 <sup>69</sup>	Evans 2017 <sup>70</sup>
Zaćma	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neuropatia	-	-	-	-	-	-	-0,084	-	-
Owrzodzenie aktywne/obserwacja po leczeniu owrzodzenia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amputacja kończyny w pierwszym/kolejnym roku	-	-	-	-	-	-0,280	-0,272	-	-
Hipoglikemia ciężka	-	-	-	-	-	-	-	-0,0565	-0,0565
Hipoglikemia objawowa (tagodna)	-	-	-	-	-	-0,042	-	-0,0041/ -0,0067 <sup>^</sup>	-0,0041 do -0,0067
Po obrzęku	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Depresja nieleczona/leczona	-	-0,151*	-	-	-	-	-	-	-
BW +1/-1	-	-	-	-	-	-0,0472/+0,0171	-0,006/ -0,021	-	-

CHD/IHD - niedokrwienność 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 \$W w roku 1. od -0,040 (-0,012 dla CHD) do -0,129, w kolejnych latach od -0 do -0,078, bez podziału na lata od -0,050 do -0,180; dla udaru w roku 1. od -0,072 do -0,181, w kolejnych latach od -0 do -0,269, bez podziału na lata od -0,044 do -0,690; ##wystąpienie stanu/po wystąpieniu danego stanu; ^ dzienna/nocna.

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

Badanie	Gu 2020 <sup>71</sup>	Guinan 2021 <sup>72</sup>	Haa len 2014 <sup>73</sup>	Hayes 2016 <sup>74</sup>	Kjadaliri 2014 <sup>75</sup>	Kolovos 2020 <sup>76</sup>	Lane 2014 <sup>77</sup>	Morales 2015 <sup>78</sup>	Neumann 2014 <sup>79</sup>	Neuwahl 2021 <sup>80</sup>	Nguyen-Thi 2020 <sup>81</sup>
Źródło/metoda pomiaru	EQ-5D	wtórne	wtórne	EQ-5D-3L	wtórne	wtórne	TTO	wtórne	HUW	HUI-3	wtórne
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	-	-	-	0,82	0,817	0,785	-	-	0,738	0,74	0,81
Zawład mięśnia sercowego w pierwszym/kolejnym roku	0,434	-	-0,055/ -0,055	-0,026	-0,055/ 0,055	-	-	-	-	-0,028/ 0,006	-15,9%/ 9,6%
Choroba wieńcowa	-	-	-0,90/ -0,90 (IHD)	-0,01 (IHD, p=ns)	-0,052 (IHD)	-	-	-	-	-	-
Niewydolność serca	0,471	-	-0,108/ -0,108	-0,045	-0,042	-	-	-	-	-0,051/ 0,041*	-
Udar mózgu w pierwszym/kolejnym roku	0,472	-	-0,164/ -0,164	-0,099	-0,111/ 0,111	-	-	-	-	-0,109/ 0,051	-22,2%/ 33,1%
Choroba naczyń obwodowych	-	-	-	-	-0,061	-	-	-	-	-	-
Wiskroalbuminuria/ciężka proteinuria	-	-	-	-	-0,048/-	-	-	-	-	-	-
Hemodializa/dializa otrzewnowa	-	-0,164/ 0,204	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Przeszczep nerki	-	-	-0,263 (ESRD)	-0,049 (niewydolność nerek)	-0,114 (ESRD)	-	-	-	-	-	-
Retinopatia nieproliferacyjna/proliferacyjna	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Obrzęk płamki żółtej	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Utrata wzroku	0,714	-	-0,074/ -0,074	-0,083	-0,057	-	-	-	-	-	-
Zaćma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neuropatia	-	-	-	-	-0,084	-	-	-	-	-	-

Badanie	Gu 2020 <sup>71</sup>	Guinan 2021 <sup>72</sup>	Haa len 2014 <sup>73</sup>	Hayes 2016 <sup>74</sup>	Kiadaliri 2014 <sup>75</sup>	Kolovos 2020 <sup>76</sup>	Lane 2014 <sup>77</sup>	Morales 2015 <sup>78</sup>	Neumann 2014 <sup>79</sup>	Neuwahl 2021 <sup>80</sup>	Nguyen-Thi 2020 <sup>81</sup>
Owrzodzenie aktywne/obserwacja po leczeniu owrzodzenia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amputacja kończyny w pierwszym/kolejnym roku	0,395	-	-0,280/ -0,280	-0,122	-0,272	-	-	-	-	-0,092/ -0,150	-
Hipoglikemia ciężka	-	-	-0,047	-	-0,053	-	-	-	-	-	-0,6%
Hipoglikemia objawowa (tagodna)	-	-	-0,0142	-	-0,005	-	-	-0,0054	-	-0,001	-
Po obrzęku	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Depresja nieleczona/leczona	-	-	-	-	-	0,57	-	-	-	-	-
BW +1/-1	-	-	- 0,0472/+0, 0171	-	-0,006	-	- 0,0472/+0, 0171	-0,0100	-	-	-

IHD - niedokrwienne choroba serca; ESRD - schyłkowa niewydolność nerek; HUW - wagi użyteczności z zdrowia (ang. *health utility weights*); \* niewydolność serca/przebyta niewydolność serca w przeszłość.



Tab. 20. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd2.

Badanie	Pan 2016 <sup>82</sup>	Perez 2015 <sup>83</sup>	Reifsnider 2020 <sup>84</sup>	Srisubatt 2014 <sup>85</sup>	Steen Carlsson 2014 <sup>86</sup>	Tao 2015 <sup>87</sup>	Valentine 2015 <sup>88</sup>	Viriato 2014 <sup>89</sup>	Wu 2017 <sup>90</sup>
Źródło/metoda pomiaru	EQ-5D-5L	wtóme	wtóme	EQ-5D	wtóme	wtóme	wtóme	wtóme	wtóme
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	0,876 (również z powikłaniami)	0,814	0,785	-	-	dekrement: -0,220	-	0,780	-
Zawał mięśnia sercowego w pierwszym/kolejnym roku	-	-0,129/0,736 (-0,078*)	-0,047	-	-0,028/-0,028	-0,055	-	-0,055	-
Choroba wieńcowa	-	0,682 (-0,132*)	-	-	-0,028	-0,090 (IHD)	-	-0,090 (IHD)	-
Niewydolność serca	-0,074 (choroby serca)	0,633 (-0,181*)	-0,050	-	-0,028	-0,108	-	-0,108	-
Udar mózgu w pierwszym/kolejnym roku	-0,160 (choroba naczyń mózgowych)	-0,181/0,545 (-0,269*)	-	-	-0,115/-0,115	-0,164	-	-0,164	-
Choroba naczyń obwodowych	-	0,57 (-0,244*)	-	-	-0,061	-	-	-	-
Wskroalbuminuria/ciężka proteinuria	-	0,814 (-0*)/0,814 (-0*)	-	0,72/-	0/-	-	-	-	0,876
Hemodializa/dializa otrzewnowa	-	0,490 (-0,324*)/0,560 (-0,254*)	-	0,55/0,55	-	-	-	-	-
Przeszczep nerki	-	0,762 (-0,052*)	-	-	-0,175 (ESRD)	-0,263 (niewydolność nerek)	-	-0,379 (niewydolność nerek)	0,6 (ESRD)

Badanie	Pan 2016 <sup>82</sup>	Perez 2015 <sup>83</sup>	Reifsnider 2020 <sup>84</sup>	Srisubath 2014 <sup>85</sup>	Steen Carlsson 2014 <sup>86</sup>	Tao 2015 <sup>87</sup>	Valentine 2015 <sup>88</sup>	Viriato 2014 <sup>89</sup>	Wu 2017 <sup>90</sup>
Retinopatia nieproliferacyjna/proliferacyjna	-0,016	0,814 (-0*)/ 0,794 (-0,020*)	-	-	0/0	-	-	-	-
Obrzęk plamki żółtej	-	0,794 (-0,020*)	-	-	0	-	-	-	-
Utrata wzroku	-	0,734 (-0,080*)	-	-	-0,507	-0,074	-	-0,074	-
Zaćma	-	0,794 (-0,020*)	-	-	-	-	-	-	-
Neuropatia	-0,057	0,624 (-0,190*)	-	-	-0,084	-	-	-	-
Owrzodzenie aktywne/obserwacja po leczeniu owrzodzenia	-	0,600 (-0,214*)/ 0,814 (-0*)**	-	-	-	-	-	-	-
Amputacja kończyny w pierwszym/kolejnym roku	-	-0,109/ 0,680 (-0,134*)	-	-	-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	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BW +1/-1	-	-0,0061	-	-	-0,006	-	-0,0061	-0,005	-

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

Tab. 21. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd3.

Badanie	Bidonde 2017 <sup>91</sup>	Bitir 2018 <sup>92</sup>	Briggs 2017 <sup>93</sup>	Cvetanovic 2017 <sup>94</sup>	Dempsey 2018 <sup>95</sup>	Drummond 2018 <sup>96</sup>	Ericsson 2018 <sup>97</sup>	Gu 2017 <sup>98</sup>
Źródło/metoda pomiaru	EQ-5D	wtórne	EQ-5D	EQ-5D	wtórne	wtórne	wtórne	wtórne
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	0,785	0,785	0,778	0,87	-	-	0,817	-
Zawład mięśnia sercowego w pierwszym/kolejnym roku	-	-	-0,051	-	-	-	-0,022	-0,055
Choroba wieńcowa	-	-	-	-	-	-	-0,052	-0,09
Niewydolność serca	-	-	-0,065	-	-	-	-0,082	-0,108
Udar mózgu w pierwszym /kolejnym roku	-	-	-0,111	-	-	-	-0,111	-0,164
Choroba naczyń obwodowych	-	-	-	-	-	-	-0,061	-
Mikroalbuminuria/ ciężka proteinuria	-	-	-	-	-	-	0,000/-0,048	-
Hemodializa/ dializa otrzewnowa	-	-	-	-	-	-	-	-
Przeszczep nerki	-	-	-	-	-	-	-	-
Retinopatia nieproliferacyjna/proliferacyjna	-	-	-	-	-	-	-0,012/-0,012	-
Obrzęk płamki żółtej	-	-	-	-	-	-	-0,012	-
Utrata wzroku	-	-	-	-	-	-	-0,057	-0,074
Zaćma	-	-	-	-	-	-	-	-
Neuropatia	-	-	-	-	-	-	-0,084	-
Owrzodzenie aktywne/ obserwacja po leczeniu owrzodzenia	-	-	-	-	-	-	-	-0,059
Amputacja kończyny w pierwszym/kolejnym roku	-	-	-	-	-	-	-0,272	-
Hipoglikemia ciężka	-	-0,012	-0,019	-	-0,055	-0,062	-0,0525	-0,047
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-	-0,00408/-0,00329	-	0,85	-0,005	-0,005	-0,00449	-0,0472

Badanie	Bidonde 2017 <sup>91</sup>	Bitir 2018 <sup>92</sup>	Briggs 2017 <sup>93</sup>	Cvetanovic 2017 <sup>94</sup>	Dempsey 2018 <sup>95</sup>	Drummond 2018 <sup>96</sup>	Ericsson 2018 <sup>97</sup>	Gu 2017 <sup>98</sup>
Po obrzęku	-	-	-	-	-	-	-	-
Depresja nieleczona/leczona	-	-	-	-	-	-	-	-
BMI +1/-1	-	-	-	-	-0,0061	-0,0061	-0,006	-0,0472/ 0,0171

Tab. 22. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd4.

Badanie	Jendle 2017 <sup>99</sup>	Lařic 2018 <sup>100</sup>	Lin 2018 <sup>101</sup>	Kuo 2021 <sup>102</sup>	Nauck 2018 <sup>103</sup>	Nguyen 2017 <sup>104</sup>	Nguyen 2018 <sup>105</sup>	Pollock 2018 <sup>106</sup>	Riandini 2018 <sup>107</sup>
Źródło/metoda pomiaru	TTO	wtórne	VA5/SG*	EQ-5D-3L	EQ-5D/VA5	wtórne	wtórne	wtórne	EQ-5D
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	0,56-0,74	-	-	0,838	0,785/74,5	0,75-0,92	0,88	0,81	0,77
Zawał 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	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Źmikroalbuminuria/ciężka proteinuria	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hemodializa/dializa otrzewnowa	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Przeszczep nerki	-	-	-	0,523	-	-	-	-	-
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	-	-	-	-

Badanie	Jendle 2017 <sup>99</sup>	Lašic 2018 <sup>100</sup>	Lin 2018 <sup>101</sup>	Kuo 2021 <sup>102</sup>	Nauck 2018 <sup>103</sup>	Nguyen 2017 <sup>104</sup>	Nguyen 2018 <sup>105</sup>	Pollock 2018 <sup>106</sup>	Riandini 2018 <sup>107</sup>
Hipoglikemia objawowa (tagodna)	-	-0,0041/-0,0067	0,56/0,71	-	-0,018 /-0,009	-	-	-0,004	-
Po obrzęku	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Depresja nieleczona/leczona	-	-	-	0,719	-	-	-	-	-
BW +1/-1	-	-	-	-	-	-	-	-0,0061	-

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

Tab. 23. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd5.

Badanie	Shafiq 2018 <sup>108</sup>	Shah 2018 <sup>109</sup>	Thomas 2017 <sup>110</sup>	Wu 2018a <sup>111</sup>	Wu 2018b <sup>112</sup>	Arifin 2019 <sup>113</sup>	Babenko 2019 <sup>114</sup>	Capel 2020 <sup>115</sup>
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 płamki żółtej	-	-	-	-	-	-	-	-

Badanie	Shafie 2018 <sup>108</sup>	Shah 2018 <sup>109</sup>	Thomas 2017 <sup>110</sup>	Wu 2018a <sup>111</sup>	Wu 2018b <sup>112</sup>	Arifin 2019 <sup>113</sup>	Babenko 2019 <sup>114</sup>	Capel 2020 <sup>115</sup>
Utrata wzroku	-	-	0,033	-	-	-	-	-0,074
Zaćma	-	-	-	-	-	-	-	-
Neuropatia	-	-	-	0,94	-	-	-	-
Owrzodzenie aktywne/ obserwacja po leczeniu owrzodzenia	-	-	-0,099	0,75/0,70	-	-	-	-
Amputacja kończyny w pierwszym/kolejnym roku	-	-	-0,172	0,68/0,62	-	-	-	-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	-	-	-	-	-	-	-	-
BW +1/-1	-	-	-	-	-	-	-	-0,0472/0,0171

\*zastoinowa niewydolność serca



Tab. 24. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd 6.

Badanie	Jahansen 2019 <sup>116</sup>	Kansal 2019 <sup>117</sup>	Lau 2019 <sup>118</sup>	Laxy 2021 <sup>119</sup>	Men 2020 <sup>120</sup>	Nauck 2019 <sup>121</sup>	Pawaskar 2019 <sup>122</sup>	Pollock 2019 <sup>123</sup>	Ramos 2019 <sup>124</sup>
Źródło/metoda pomiaru	Literatura	Literatura	Literatura	EQ-5D-5L	Literatura	EQ-5	Literatura	Literatura	Literatura/
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	-	-	0,814	0,78	-	0,79	0,785	0,785	0,785
Zawład 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
Owrzodzenie aktywne/ obserwacja po leczeniu owrzodzenia	-	-	0,75/-	-	-	-	-0,170/-	-	0,615/0,785

Badanie	Jahansen 2019 <sup>116</sup>	Kansal 2019 <sup>117</sup>	Lau 2019 <sup>118</sup>	Laxy 2021 <sup>119</sup>	Men 2020 <sup>120</sup>	Nauck 2019 <sup>121</sup>	Pawaskar 2019 <sup>122</sup>	Pollock 2019 <sup>123</sup>	Ramos 2019 <sup>124</sup>
Amputacja kończyny w pierwszym/kolejnym roku	-0,272/-0,272	-	0,4028/-0,5380	-	-	-	-0,280	-	0,505
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 nieleczona/leczona	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BMI +1/-1	-0,006*	-	-	-	-0,0061*	-	-	-	-0,0061*

\*powyżej BMI 25 kg/m<sup>2</sup>; epizody niezakończony zgonem; \*\*\*zastoinowa niewydolność serca

Tab. 25. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd7.

Badanie	Shao 2019 <sup>125</sup>	Tu 2019 <sup>126</sup>	van der Linden 2020 <sup>127</sup>	Willis 2021 <sup>128</sup>	Wu 2020 <sup>129</sup>	Yfantopoulos 2020 <sup>130</sup>	Zhang 2020 <sup>131</sup>	Zhuang 2020 <sup>132</sup>
Źródło/metoda pomiaru	HUI-3*	EQ-5D	wtórne	wtórne	wtórne	EQ-5D	EQ-5D	EQ-5D
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	-	0,891/ 0,890	-	-	0,785	0,709-0,717	0,87	0,886 (osoby starsze: -0,072)
Zawład mięśnia sercowego w pierwszym/kolejnym roku	0,64/0,68	-	-0,05	-0,06	-0,055	-0,038	-	-
Choroba wieńcowa	-	-	-	-	-	-	-	-
Niewydolność serca	Zdarzenia: 0,55; wystąpienie w przeszłości: 0,63	-	-0,20	-0,11	-	-0,037	-	-
Udar mózgu w pierwszym/kolejnym roku	0,51/0,60	-	-0,11	-0,16	-0,164	-0,082	0,74	-
Choroba naczyń obwodowych	-	-	-	-	-	0,020	-	-
Wiskroalbuminuria/ciężka proteinuria	-	-	-	-	-	-	-	-
Hemodializa/dializa otrzewnowa	-	-	-	-0,53	-	-	-	-
Przeszczep nerki	-	-	-	-0,29	-	-	-	-
Retinopatia nieproliferacyjna/proliferacyjna	-	-	-	-	-	-0,066	0,81	-
Obrzęk płamki żółtej	-	-	-	-	-	-	-	-
Utrata wzroku	0,63	-	-0,10	-	-	-	-	-
Zaćma	-	-	-	-	-	-	-	-
Neuropatia	-	-	-	-	-	-	0,81	-
Owrzodzenie aktywne/obserwacja po leczeniu owrzodzenia	-	-	-	-	-	-	-	-
Amputacja kończyny w pierwszym/kolejnym roku	-	-	-0,16	-	-	-	-	-

Badanie	Shao 2019 <sup>125</sup>	Tu 2019 <sup>126</sup>	van der Linden 2020 <sup>127</sup>	Willis 2021 <sup>128</sup>	Wu 2020 <sup>129</sup>	Yfantopoulos 2020 <sup>130</sup>	Zhang 2020 <sup>131</sup>	Zhuang 2020 <sup>132</sup>
Hipoglikemia ciężka	zdarzenie:0,66 / wystąpienie w przeszłości:0,66	-	-0,05	-	-	-0,050	-	-
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	zdarzenie:0,64 / wystąpienie w przeszłości:0,62	-	-0,01	-	-	-	-	-
Po obrzęku	-	-	-	-	-	-	-	-
Depresja nieleczona/leczona	-	-	-	-	-	-	-	-
BW +1/-1	-	-	-0,01/0,01	-	-	-	-	-

\* 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**,<sup>31</sup> mający na celu zidentyfikowanie analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjent z cukrzycą typu 2. W celu zidentyfikowania powikłań cukrzycy mających wpływ na użyteczność zapoznano się z opublikowanymi opisami pięciu modeli komputerowych symulujących długoterminowe wyniki w cukrzycy typu 2: *IMS CORE Diabetes Model*, *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model*, *the Cardiff Diabetes Model*, *the Sheffield Diabetes Model* i *the Centers for Disease Control and Prevention/Research Triangle Institute Type 2 Diabetes Model*. Stany zdrowotne użyte w modelach uznano za właściwe, jeżeli dotyczyły powikłań mikro- lub makronaczyniowych związanych z cukrzycą typu 2, bezpośrednich konsekwencji leczenia (jak hipoglikemia) lub były związane z nadmierną masą ciała. Należały do nich: choroba wieńcowa, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, udar, choroba naczyń obwodowych, neuropatia, stopa cukrzycowa, mikroalbuminuria/proteinuria, dializa nerek, przeszczep nerki, zaćma, retinopatia cukrzycowa, utrata wzroku, obrzęk plamki żółtej, hipoglikemia i nadwaga (definiowana jako obecność vs brak nadwagi lub wzrost BMI). Jeżeli były dostępne użyteczności dla cukrzycy typu 2 bez powikłań, również je ekstrahowano. Przeprowadzono przegląd systematyczny badań, w których raportowano użyteczności dla jednego lub większej liczby powikłań w następujących bazach: MEDLINE, *Medline In-Process*, Embase, EconLIT oraz *National Health Service Economic Evaluation Database*, włączając publikacje od najstarszej dostępnej do opublikowanych do maja 2012 roku. Poszukiwano publikacji w języku angielskim przeprowadzonych w populacji osób powyżej 18 roku życia. Do analizy włączono 21 badań.<sup>31</sup> Preferowane wartości użyteczności związane z powikłaniami cukrzycy typu 2 na podstawie Beaudet 2014 (wyjaśnienie preferencji znajduje się w dyskusji badania Beaudet 2014), zebrane w tabeli 20 w raporcie Aestimo przedstawiono w poniższej tabeli.<sup>61,31</sup>

Zestaw użyteczności proponowany w Beaudet 2014 testowano w analizie wrażliwości (patrz Tab. 12 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. 26. Preferowane wartości użyteczności związane z powikłaniami cukrzycy typu 2 na podstawie Beaudet 2014.<sup>61,31</sup>

Zdarzenie/stan	Użyteczność	Źródło	95% CI	Zakres
Cukrzyca typu 2 bez powikłań	0,785	Clarke 2002 <sup>28</sup>	0,681 do 0,889	0,690 do 0,940
Zawał mięśnia sercowego	-0,055*	Clarke 2002 <sup>28</sup>	-0,067 do -0,042	-0,059 do -0,007
Choroba niedokrwienna serca	-0,090	Clarke 2002 <sup>28</sup>	-0,126 do -0,054	-0,090 do -0,027
Niewydolność serca	-0,108	Clarke 2002 <sup>28</sup>	-0,169 do -0,048	-0,108 do -0,051
Udar	-0,164	Clarke 2002 <sup>28</sup>	-0,222 do -0,105	-0,164 do -0,070
Choroba naczyń obwodowych	-0,061	Bagust 2005 <sup>133</sup>	-0,090 do -0,032	-0,186 do -0,061
Proteinuria	-0,048	Bagust 2005 <sup>133</sup>	-0,091 do -0,005	-
Hemodializa	-0,164	Wasserfallen 2004 <sup>134</sup>	-0,274 do -0,054	-
Dializa otrzewnowa	-0,204	Wasserfallen 2004 <sup>134</sup>	-0,342 do -0,066	-
Przeszczep nerki	0,762	Kiberd 1995 <sup>135</sup>	0,658 do 0,866	0,762 do 0,820
Retinopatia nieproliferacyjna	-0,040	Fenwick 2012 <sup>136</sup>	-0,066 do -0,014	-
Obrzęk plamki żółtej	-0,040	Fenwick 2012 <sup>136</sup>	-0,066 do -0,014	-
Utrata wzroku	-0,074	Clarke 2002 <sup>28</sup>	-0,124 do -0,025	-0,070 do -0,012
Zagrożenie utratą wzroku z powodu retinopatii	-0,070	Fenwick 2012 <sup>136</sup>	-0,099 do -0,041	-0,070 do -0,012
Zaćma	-0,016	Lee 2012 <sup>137</sup>	-0,031 do -0,001	-
Neuropatia	-0,084	Bagust 2005 <sup>133</sup>	-0,111 do -0,057	-0,247 do -0,050
Aktywne owrzodzenie	-0,170	Bagust 2005 <sup>133</sup>	-0,207 do -0,133	-0,206 do -0,016
Amputacja	-0,280	Clarke 2002 <sup>28</sup>	-0,389 do -0,170	-0,280 do -0,063
Ciężka hipoglikemia	-0,047	Currie 2006 <sup>138</sup>	-0,012*	-0,020 do -0,005*
Łagodna hipoglikemia	-0,014	Currie 2006 <sup>138</sup>	-0,004*	-0,031 do -0,001*
Wzrost BMI (każda jednostka powyżej 25 kg/m <sup>2</sup> )	-0,006	Bagust 2005 <sup>133</sup>	-0,008 do -0,004	-0,006 do -0,002

\* wartości utraty użyteczności przekształcone w wartości 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.<sup>14,15</sup>

Stabilność wyników scenariuszy analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *deterministic sensitivity analysis*, DSA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 8.5.1), i probabilistyczną analizę (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 8.5.2).

### 8.5.1 Deterministyczne analizy wrażliwości

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

- czas do intensyfikacji leczenia;
- skuteczność leczenia;
- koszty leczenia powikłań;
- użyteczności stanów zdrowia;
- komparator (porównanie z inhibitorami SGLT-2);
- koszt insuliny (porównanie z intensyfikacją leczenia insuliną);
- koszt interwencji stosowanej w ramach intensyfikacji leczenia;
- postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy;
- horyzont analizy;
- stopy dyskontowe.

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. 27. Scenariusze analizy wrażliwości: populacja chorych leczonych  $\geq$ 2OAD - semaglutyd vs inhibitory SGLT-2.

Scenariusz	Czas do zmiany leczenia	Skuteczność	Koszty leczenia powikłań	Użyteczności	Komparator	Intensyfikacja leczenia	Inne postępowanie medyczne	Horyzont czasowy	Dyskontowanie wyników z dr. kosztów
Analiza podstawowa (BC)	3 lata	Wyniki badania PIONEER 3 i NMA po 52±4 tyg., rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 15 (jak w CE A Victoza®)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 12 (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 CANA	3 lata	Wyniki badania PIONEER 3 i NMA po 52±4 tyg., rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 15 (jak w CE A Victoza®)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 12 (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 DAPA	3 lata	Wyniki badania PIONEER 3 i NMA po 52±4 tyg., rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 15 (jak w CE A Victoza®)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 12 (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%
Czas do zmiany leczenia 5 lat	5 lat	Wyniki badania PIONEER 3 i NMA po 52±4 tyg., rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 15 (jak w CE A Victoza®)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 12 (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%
Zmiana leczenia na HbA1c $\geq$ 7,5%	Do HbA1c $\geq$ 7,5%	Wyniki badania PIONEER 3 i NMA po 52±4 tyg., rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 15 (jak w CE A Victoza®)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 12 (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%
Alternatywna skuteczność	3 lata	Wyniki badania PIONEER 3 i NMA po 26±4 tyg., rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 15 (jak w CE A Victoza®)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 12 (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%



Scenariusz	Czas do zmiany leczenia	Skuteczność	Koszty leczenia powikłań	Użyteczności	Komparator	Intensyfikacja leczenia	Inne postępowanie medyczne	Horyzont czasowy	Dyskontowanie wyników z dr. Kosztów
Koszty powikłań jak w CEA Trulicity®	3 lata	Wyniki badania PIONEER 3 i NMA po 52±4 tyg., rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 15 (jak w CEA Trulicity®)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 12 (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%
Zestaw użyteczności jak w CEA Trulicity	3 lata	Wyniki badania PIONEER 3 i NMA po 52±4 tyg., rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 15 (jak w CEA Victoza®)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 12 (CEA Trulicity®)	EMPA	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	3,5%/5%
Insulina NPH jako intensyfikacja leczenia	3 lata	Wyniki badania PIONEER 3 i NMA po 52±4 tyg., rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 15 (jak w CEA Victoza®)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 12 (CORE Default v.9.0)	EMPA	Insulina NPH	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	3,5%/5%
Inne postępowanie medyczne jak w CEA Victoza®	3 lata	Wyniki badania PIONEER 3 i NMA po 52±4 tyg., rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 15 (jak w CEA Victoza®)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 12 (CORE Default v.9.0)	EMPA	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CEA Victoza®)	50 lat	3,5%/5%
Horyzont czasowy 25 lat	3 lata	Wyniki badania PIONEER 3 i NMA po 52±4 tyg., rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 15 (jak w CEA Victoza®)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 12 (CORE Default v.9.0)	EMPA	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v.9.0)	Skrócenie horyzontu o połowę (CEA Victoza®)	3,5%/5%
Dyskontowanie 0%/0%	3 lata	Wyniki badania PIONEER 3 i NMA po 52±4 tyg., rozdz. 8.2.2	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 15 (jak w CEA Victoza®)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 12 (CORE Default v.9.0)	EMPA	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	0%/0% (Wytyczne AOTWIT)

Tab. 28. Scenariusze analizy wrażliwości: populacja chorych leczonych ≥10AD i insuliną - semaglutyd vs intensyfikacja leczenia insuliną.

Scenariusz	Czas do zmiany leczenia	Skuteczność	Koszt insuliny	Koszty leczenia powikłań	Użyteczności	Intensyfikacja leczenia	Inne postępowanie medyczne	Horyzont czasowy	Dyskontowanie wyników z dr. Kosztów
Analiza podstawowa (BC)	3 lata	Wyniki badania PIONEER 8 po 52±4 tyg., analiza <i>treatment policy estimand</i> , rozdz. 8.2.2	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 15 (jak w CEA Victoza®)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 12 (CORE Default v.9.0)	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	5 lat	Wyniki badania PIONEER 8 po 52±4 tyg., analiza <i>treatment policy estimand</i> , rozdz. 8.2.2	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 15 (jak w CEA Victoza®)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 12 (CORE Default v.9.0)	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	3,5%/5%
Zmiana leczenia na HbA1c≥7,5%	Do HbA1c≥7,5%	Wyniki badania PIONEER 8 po 52±4 tyg., analiza <i>treatment policy estimand</i> , rozdz. 8.2.2	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 15 (jak w CEA Victoza®)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 12 (CORE Default v.9.0)	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	3,5%/5%
Alternatywna skuteczność - okres obserwacji	3 lata	Wyniki badania PIONEER 8 po 26±4 tyg., analiza <i>treatment policy estimand</i> , rozdz. 8.2.2	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 15 (jak w CEA Victoza®)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 12 (CORE Default v.9.0)	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	3,5%/5%

Scenariusz	Czas do zmiany leczenia	Skuteczność	Koszt insuliny	Koszty leczenia powikłań	Użyteczności	Intensyfikacja leczenia	Inne postępowanie medyczne	Horyzont czasowy	Dyskontowanie wyników z dr. kosztów
Alternatywna skuteczność - sposób analizy danych	3 lata	Wyniki badania PIONEER 8 po 52±4 tyg., analiza <i>trial product estimand</i> , rozdz. 8.2.2	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 15 (jak w CEA Victoza®)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 12 (CORE Default v. 9.0)	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v. 9.0)	50 lat	3,5%/5%
Terapia dodana do insuliny bazowej	3 lata	Wyniki badania PIONEER 8 po 52±4 tyg., analiza <i>treatment policy estimand</i> , rozdz. 8.2.2	NPH i LAA, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 15 (jak w CEA Victoza®)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 12 (CORE Default v. 9.0)	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v. 9.0)	50 lat	3,5%/5%
Koszty powikłań jak w CEA Trulicity®	3 lata	Wyniki badania PIONEER 8 po 52±4 tyg., analiza <i>treatment policy estimand</i> , rozdz. 8.2.2	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 15 (jak w CEA Trulicity®)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 12 (CORE Default v. 9.0)	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v. 9.0)	50 lat	3,5%/5%
Zestaw użyteczności jak w CEA Trulicity®	3 lata	Wyniki badania PIONEER 8 po 52±4 tyg., analiza <i>treatment policy estimand</i> , rozdz. 8.2.2	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 15 (jak w CEA Victoza®)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 12 (CEA Trulicity®)	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v. 9.0)	50 lat	3,5%/5%
Insulina NPH jako intensyfikacja leczenia	3 lata	Wyniki badania PIONEER 8 po 52±4 tyg., analiza	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 15 (jak w CEA Victoza®)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 12 (CORE Default v. 9.0)	Insulina NPH	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v. 9.0)	50 lat	3,5%/5%

Scenariusz	Czas do zmiany leczenia	Skuteczność	Koszt insuliny	Koszty leczenia powikłań	Użyteczności	Intensyfikacja leczenia	Inne postępowanie medyczne	Horyzont czasowy	Dyskontowanie wyników z dr. kosztów
		<i>treatment policy estimand</i> , rozdz. 8.2.2							
Inne postępowanie medyczne jak w CEA Victoza®	3 lata	Wyniki badania PIONEER 8 po 52±4 tyg., analiza <i>treatment policy estimand</i> , rozdz. 8.2.2	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 15 (jak w CEA Victoza®)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 12 (CORE Default v. 9.0)	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CEA Victoza®)	50 lat	3,5%/5%
Horyzont czasowy 25 lat	3 lata	Wyniki badania PIONEER 8 po 52±4 tyg., analiza <i>treatment policy estimand</i> , rozdz. 8.2.2	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 15 (jak w CEA Victoza®)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 12 (CORE Default v. 9.0)	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v. 9.0)	Skrócenie horyzontu o połowę (CEA Victoza®)	3,5%/5%
Dyskontowanie 0%/0%	3 lata	Wyniki badania PIONEER 8 po 52±4 tyg., analiza <i>treatment policy estimand</i> , rozdz. 8.2.2	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.4.2, Tab. 15 (jak w CEA Victoza®)	Rozdz. 8.2.3, Tab. 12 (CORE Default v. 9.0)	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 8.2.5 (CORE Default v. 9.0)	50 lat	0%/0% (Wytyczne AOTMNT)

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

## 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 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań,<sup>14</sup> w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy.

Mając na uwadze najnowsze obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015-2018,<sup>139</sup> zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015-2018 w Polsce określona została na kwotę 51 838 zł, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi **155 514 PLN/QALY (3 x 51 838 PLN).**<sup>140</sup>

Ze względu na długi czas potrzebny do wykonania analizy przez model CORE oraz 52 scenariusze łącznie dla analizy podstawowej i analiz wrażliwości przeprowadzono uproszczoną analizę progową.

W tym celu przyjęto, iż wszystkie koszty w ramieniu semaglutylu, poza kosztami zakupu samego leku, są stałe. Oszacowano roczne koszty zakupu leku (patrz rozdz. 8.2.4.1) i przemnożono przez 3 ze względu na 3-letni okres leczenia analizowaną interwencją w modelu. Następnie od wyników otrzymanej analizy w modelu CORE w postaci kosztów interwencji odjęto oszacowane koszty 3-letniej terapii i przyjęto, iż pozostała część kosztów jest stała. Na koniec oszacowano koszty zmienne semaglutylu (zależne od ceny zbytu netto

leku) przy założeniu kosztów całkowitych dla komparatora i wartości QALY w oparciu o wyniki modelu dla analizy progowej. W analizie wrażliwości testującej zmianę leczenia po 5 latach przyjęto 5-letni okres leczenia semaglutylem, natomiast w analizie uwzględniającej zmianę leczenia w momencie przekroczenia granicy HbA1c=7,5% - odpowiedni okres leczenia zgodnie z wynikami modelu ekonomicznego. 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 9.2.2.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[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]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[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 line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Large 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 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 text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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


[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]


[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Large redacted block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[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 line]

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted text line]

[Large redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted section header]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted 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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





## 11 Porównanie SEM z innymi GLP-1

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 3.0) analiza ekonomiczna technologii medycznych stanowi porównawczą ocenę zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania efektu klinicznego. W ocenie tej można zastosować różne techniki (typy analizy) takie jak:

- analiza użyteczności kosztów;
- analiza efektywności kosztów;
- analiza minimalizacji kosztów;
- analiza konsekwencji kosztów.<sup>15</sup>

Analizę ekonomiczną można ograniczyć do analizy konsekwencji kosztów w następujących przypadkach:

- **braku wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami** bądź niejednoznacznych wyników analizy klinicznej (np. heterogeniczne populacje w badaniach klinicznych, sposób raportowania punktów końcowych w badaniach klinicznych uniemożliwiający opracowanie porównania albo z innych powodów, które należy opisać i uzasadnić w analizie). W sytuacji takiej należy dążyć do przedstawienia wyników zdrowotnych mierzonych we wspólnych jednostkach; preferowane są QALY (ang. *quality adjusted life years*; lata życia skorygowane o jakość), LY (ang. *life years*, lata życia) lub inne jednostki naturalne. W takim przypadku nie jest zasadne wyznaczanie wartości inkrementalnych lub współczynników inkrementalnych;
- gdy interwencja badana związana jest z korzystniejszymi (mniej korzystnymi) efektami zdrowotnymi oraz z niższymi (wyższymi) kosztami (konieczne jest wykazanie/uzasadnienie takiej sytuacji);
- **zaistnienia innych okoliczności**, które należy opisać i odpowiednio uzasadnić.<sup>15</sup>

W niniejszej analizie głównym komparatorem dla semaglutylu w populacji chorych leczonych  $\geq 20$ AD są inhibitory SGLT-2 (flozyny; empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna) z uwagi na zbliżone wskazanie refundacyjne obejmujące populację wnioskowaną. Komparatorem dodatkowym w populacji węższej niż wnioskowana są agonści receptora GLP-1 (semaglutyd i dulaglutyd podawane podskórnym). W ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutylu podawanego doustnie w analizowanych dawkach ze stosowaniem innych agonistów GLP-1, po nieskuteczności terapii metforminą±pochodną sulfonilomocznika. Porównanie semaglutylu z innymi agonistami receptora GLP-1 było możliwe na podstawie opublikowanej metaanalizy sieciowej **Nuhoho 2019**.<sup>141</sup>

Analiza Nuhoho 2019 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, inhibitorami SGLT-2 i tiazolidinedionami, w tym badania PIONEER 2 (monoterapia metforminą), PIONEER 3 (metforminą±pochodną sulfonilomocznika), PIONEER 4 (metforminą±inhibitor SGLT-2) i PIONEER 7 (monoterapia lub

terapia dwulekowa złożona z metforminy, pochodnej sulfonilomocznika, inhibitora SGLT2 lub tiazolidynodionu).

W metaanalizie sieciowej usunięto wszystkie komparatory drugorzędowe z sieci porównań (komparatory, które nie były niezbędne do zbudowania sieci), w tym semaglutyd p.o. w dawce 7 mg, a zatem nie przedstawiono wyników dla tej dawki leku. Z uwagi na fakt, iż agoniści GLP-1 stanowią dodatkowy komparator ze względu na ograniczenie refundacyjne dodatkowo zawężające populację chorych kwalifikujących się do leczenia ( $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ), w niniejszej analizie nie przedstawiono porównania semaglutylu p.o. 7 mg z innymi agonistami GLP-1. Należy zaznaczyć jednak, że koszt stosowania semaglutylu p.o. 7 mg jest równy kosztowi stosowania semaglutylu p.o. 14 mg.

Z uwagi na wykazaną w *Analizie klinicznej* zbliżoną skuteczność semaglutylu podawanego doustnie i pozostałych inhibitorów GLP-1 w zakresie kontroli glikemii (redukcji HbA1c oraz osiągnięcia docelowych poziomów HbA1c) oraz fakt, iż agoniści receptora GLP-1 stanowią jedynie komparator dodatkowy dla semaglutylu stosowanego doustnie, w ramach analizy ekonomicznej przedstawiono jedynie zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych dla porównania z lekami z tej grupy (semaglutyd i dulaglutyd podawane podskórnie).

Poniżej przedstawiono wyniki porównania semaglutylu z innymi agonistami receptora GLP-1 (semaglutyd i dulaglutyd podawane podskórnie) na podstawie **opublikowanej metaanalizy sieciowej Nuho ho 2019**.<sup>141</sup> Okres obserwacji w badaniach włączonych do analiz wynosił  $26 \pm 4$  tyg.

Porównanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych semaglutylu z agonistami receptora GLP-1 przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tab. 61. Zestawienie kosztów i konsekwencji: SEM p.o. 14 mg vs DUL s.c. 1,5 mg.**

Punkt końcowy	SEM p.o. 14 mg	DUL s.c. 1,5 mg
Konsekwencje zdrowotne po $26 \pm 4$ tyg., SEM p.o. 14 mg vs DUL s.c. 1,5 mg		
HbA1c, zmiana od wartości początkowej, %	-0,21 [-0,45; 0,04], p=ns	
Odsetek chorych osiągających HbA1c<7%, OR	1,26 [0,66; 2,43], p=ns	
Odsetek chorych osiągających HbA1c $\leq$ 6,5%, OR	1,23 [0,63; 2,40], p=ns	
Masa ciała, zmiana od wartości początkowej, kg	-2,14 [-3,10; -1,23], p<0,05	
SBP, zmiana od wartości początkowej, mmHg	0,47 [-1,36; 2,29], p=ns	
DBP, zmiana od wartości początkowej, mmHg	-1,05 [-2,22; 0,10], p=ns	
Koszty terapii w ciągu 26 tyg., PLN		

**Tab. 62. Zestawienie kosztów i konsekwencji: SEM p.o. 14 mg vs SEM s.c. 0,5 mg.**

Punkt końcowy	SEM p.o. 14 mg	SEM s.c. 0,5 mg
Konsekwencje zdrowotne po $26 \pm 4$ tyg., SEM p.o. 14 mg vs SEM s.c. 0,5 mg		
HbA1c, zmiana od wartości początkowej, %	-0,04 [-0,29; 0,22], p=ns	

Punkt końcowy	SEM p.o. 14 mg	SEM s.c 0,5 mg
Odsetek chorych osiągających HbA1c<7%, OR	0,99 [0,52; 1,96], p=ns	
Odsetek chorych osiągających HbA1c≤6,5%, OR	0,98 [0,51; 1,98], p=ns	
Masa ciała, zmiana od wartości początkowej, kg	-0,77 [-1,72; 0,15], p=ns	
SBP, zmiana od wartości początkowej, mmHg	1,45 [-0,37; 3,29], p=ns	
DBP, zmiana od wartości początkowej, mmHg	0,18 [-1,00; 1,37], p=ns	
Koszty terapii w ciągu 26 tyg., PLN		

Tab. 63. Zestawienie kosztów i konsekwencji: SEM p.o. 14 mg vs SEM s.c. 1 mg.

Punkt końcowy	SEM p.o. 14 mg	SEM s.c 1 mg
Konsekwencje zdrowotne po 26±4 tyg., SEM p.o. 14 mg vs SEM s.c. 1 mg		
HbA1c, zmiana od wartości początkowej, %	0,21 [-0,03; 0,46], p=ns	
Odsetek chorych osiągających HbA1c<7%, OR	0,58 [0,31; 1,13], p=ns	
Odsetek chorych osiągających HbA1c≤6,5%, OR	0,63 [0,33; 1,24], p=ns	
Masa ciała, zmiana od wartości początkowej, kg	0,63 [-0,28; 1,52], p=ns	
SBP, zmiana od wartości początkowej, mmHg	2,26 [0,48; 4,05], p<0,05	
DBP, zmiana od wartości początkowej, mmHg	0,03 [-1,11; 1,19], p=ns	
Koszty terapii w ciągu 26 tyg., PLN		

## 12 Ograniczenia

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym w analizie populację docelową stanowią chorzy z cukrzycą typu 2, stosujący co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c  $\geq 8\%$ , z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oraz z 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 poniżej: wiek  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

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*<sup>3</sup>). Do dnia 02 marca 2021 r. zidentyfikowano 2 badania dla semaglutylu podawanego doustnie: 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie semaglutylu ze stosowaniem sitagliptyny w populacji chorych leczonych metforminą z pochodną sulfonilomocznika lub bez (badanie PIONEER 3; badanie wykluczone w *Analizie klinicznej* z uwagi na niewłaściwy komparator) oraz 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie semaglutylu ze stosowaniem placebo (intensyfikacja leczenia) jako terapia dodana do leczenia insuliną w monoterapii lub dodaną do metforminy (badanie PIONEER 8). Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutylu podawanego doustnie w analizowanych dawkach ze stosowaniem inhibitorów SGLT-2 oraz pozostałych analogów GLP-1, po nieskuteczności terapii metforminą+pochodną sulfonilomocznika.

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 określonym poziomem HbA1c i BMI oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, populację podstawową analizy stanowią chorzy z cukrzycą typu 2 włącznie do badań PIONEER 3 (po nieskuteczności terapii metforminą+pochodną sulfonilomocznika) i PIONEER 8 (po nieskuteczności terapii insuliną+metforminą), **jako populacje najbardziej zbliżone do wnioskowanych**. W badaniu PIONEER 3 wszyscy chorzy stosowali metforminę, a pochodną sulfonilomocznika - 47%, natomiast w badaniu PIONEER 8 wszyscy chorzy stosowali insulinę, a metforminę stosowało 67,2% chorych. Badania PIONEER 3 i PIONEER 8 nie były dedykowane ściśle populacji chorych z HbA1c  $\geq 8\%$  i BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, jednak wyjściowy poziom tych parametrów wynosił w badaniu PIONEER 3 odpowiednio HbA1c=8,3% i BMI=32,5 kg/m<sup>2</sup>, natomiast w badaniu PIONEER 8 - odpowiednio HbA1c=8,2% i BMI=31,0 kg/m<sup>2</sup>.

W badaniu PIONEER 8 leczenie insuliną obejmowało stosowanie w szczególności insuliny bazowej (42%), insuliny w schemacie basal-bolus (39%) oraz mieszanek insulinowych (18%), natomiast wnioskowane wskazanie semaglutylu obejmuje dodanie terapii jedynie do insuliny bazowej (w skojarzeniu z  $\geq 1$ OAD).

Podejście analityczne oparte na analizach populacji najbardziej zbliżonych do wnioskowanych było wykorzystane w raporcie dla leku Ozempic®, który został pozytywnie zweryfikowany przez analityków AOTMiT - lek otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT i jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu.<sup>1,16</sup>

Mając na uwadze specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych, jako komparatory dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto:

- u chorych leczonych  $\geq 20AD$ :
  - o **inhibitory SGLT-2** (komparator główny),
  - o **agoniści receptora GLP-1** (komparator dodatkowy z uwagi na dodatkowe zawężenie populacji do chorych z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>);
- u chorych leczonych  $\geq 10AD$  i insuliną:
  - o **intensyfikacja leczenia insuliną.**

Z uwagi na fakt, iż agoniści receptora GLP-1 stanowią jedynie komparator dodatkowy dla semaglutylu stosowanego doustnie, w ramach analizy ekonomicznej przedstawiono jedynie zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych dla porównania z lekami z tej grupy (semaglutyd i dulaglutyd podawane podskórnie).

Wyniki zdrowotne dla semaglutylu podawanego doustnie i pozostałych inhibitorów GLP-1 przyjęto na podstawie wyników metaanalizy sieciowej Nuho 2019. Analiza ta 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, inhibitorami SGLT-2 i tiazolidynedionami, w tym badania PIONEER 2 (monoterapia metforminą), PIONEER 3 (metformina±pochodna sulfonilomocznika), PIONEER 4 (metformina±inhibitor SGLT-2) i PIONEER 7 (monoterapia lub terapia dwulekowa złożona z metforminy, pochodnej sulfonilomocznika, inhibitora SGLT2 lub tiazolidynodionu). Co więcej w metaanalizie sieciowej usunięto wszystkie komparatory drugorzędowe z sieci porównań (komparatory, które nie były niezbędne do zbudowania sieci), w tym semaglutyd p.o. w dawce 7 mg, a zatem nie przedstawiono wyników dla tej dawki leku. Z uwagi na fakt, iż agoniści GLP-1 stanowią dodatkowy komparator ze względu na ograniczenie refundacyjne dodatkowo zawężające populację chorych kwalifikujących się do leczenia (BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>), w niniejszej analizie nie przedstawiono wyników zdrowotnych dla semaglutylu p.o. 7 mg w porównaniu z innymi agonistami GLP-1. [REDACTED]

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

W populacji chorych leczonych  $\geq 20AD$  charakterystykę populacji wejściowej oraz wskaźniki skuteczności dla semaglutylu określono w oparciu o badania kliniczne PIONEER 3. [REDACTED]

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 semaglutylu 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 analizie ekonomicznej dla leku Ozempic<sup>®16</sup> 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<sup>17</sup> i zmiana leczenia w momencie przekroczenia granicy HbA1c=7,5%).

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 analiz na wersji 9.0 pozwala zachować spójność z wcześniejszym wnioskiem dla semaglutylu podawanego podskórnie (Ozempic<sup>®</sup>). 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.<sup>18</sup>

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

W analizie koszty leczenia powikłań cukrzycy przyjęto zgodnie z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej dla liraglutylu (Victoza<sup>®</sup>; po uwzględnieniu inflacji)<sup>17</sup> w ramach której dane dotyczące zużycia zasobów medycznych, zostały zebrane podczas pogłębionych wywiadów z ekspertami klinicznymi lub w formie konsensu grup eksperckich. Wywiady przeprowadzono z ekspertami w obszarze diabetologii, kardiologii, neurologii, nefrologii, okulistyki

i transplantologii. Dane walidowano w oparciu o dostępne dane literaturowe, dane w trakcie publikacji, dane niepublikowane pochodzące z baz danych prowadzonych przez ekspertów.

Koszty leczenia powikłań uwzględnione w analizie ekonomicznej dla liraglutylu (CEA Victoza®) <sup>7</sup> odpowiadają stanowi 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. Dodatkowo w celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości (koszty leczenia powikłań przyjęto zgodnie z analizą weryfikacyjną dla dulaglutylu,<sup>25</sup> jako średnia arytmetyczna kosztów uwzględnionych w analizach ekonomicznych dla leków stosowanych w cukrzycy typu 2, opartych na modelu CORE - na podstawie opublikowanych analiz ekonomicznych/Analiz Weryfikacyjnych AOTMiT, po uwzględnieniu inflacji). Należy zauważyć, że główną składową kosztów całkowitych stanowią koszty zakupu analizowanych leków. W zakresie kosztów terapii analiza odpowiada stanowi na marzec 2021 r.

W analizie nie uwzględniono semaglutylu w dawce 3 mg, gdyż zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie jest ona dawką podtrzymującą i **jest stosowana wyłącznie przejściowo** w momencie rozpoczynania leczenia.<sup>32</sup> Przyjęte w analizie ekonomicznej wyniki dotyczące skuteczności na podstawie badań PIONEER 3 i PIONEER 8 uwzględniają jednak początkowe stosowanie semaglutylu w dawce 3 mg. Wybiórcza ocena skuteczności dawki 3 mg po 4 tygodniach leczenia nie ma merytorycznego uzasadnienia ani nie jest technicznie możliwa ze względu na brak tak zaprojektowanych badań klinicznych. Z uwagi na jednakowe ceny poszczególnych opakowań semaglutylu (3 mg, 7 mg, 14 mg), oszacowany w analizie koszt roczny semaglutylu uwzględnia początkowe stosowanie dawki 3 mg.

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 52 scenariusze łącznie dla analizy podstawowej 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.

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 semaglutylu wiąże się niskie ryzyko hipoglikemii. Nie uwzględniono również utraty użyteczności związanej z formą podania badanej interwencji (podanie doustne) i komparatora.

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



Ograniczenie analizy stanowi brak odnalezienia analiz ekonomicznych dla semaglutylidu w populacji chorych z cukrzycą typu 2 w porównaniu z inhibitorami SGLT-2 u chorych leczonych metforminą±pochodną sulfonylomocznika oraz w porównaniu z kontynuacją dotychczasowej terapii (intensyfikacją leczenia insuliną) u chorych leczonych insuliną±metforminą. Z tego względu niemożliwe było odniesienie wyników otrzymanych w ramach niniejszej analizy do założeń, metodyki i wyników pozostałych analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego. Należy jednak podkreślić, że mechanizm działania leku jest dobrze rozpoznany, skuteczność kliniczna ugruntowana, a konsekwencje ekonomiczne dla leków z grupy agonistów receptora GLP-1 wielokrotnie przeanalizowane.

## 13 Dyskusja

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym w analizie populację docelową stanowią chorzy z cukrzycą typu 2, stosujący co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c  $\geq 8\%$ , z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, co wynika ze zidentyfikowanych dodatkowych korzyści związanych z leczeniem w tak zdefiniowanej populacji, tj. w odniesieniu do redukcji masy ciała.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi ESC/EASD z 2019 r. semaglutyd, w celu redukcji liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, zalecany jest u chorych z cukrzycą typu 2 oraz potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową lub bardzo wysokim/wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Definicja bardzo wysokiego ryzyka sercowo naczyniowego przyjęta we wnioskowanym wskazaniu jest zgodna z przedstawioną w wytycznych ESC/EASD z 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 określonym poziomem HbA1c i BMI oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, populację podstawową analizy stanowią chorzy z cukrzycą typu 2 włączeni do badań PIONEER 3 (po nieskuteczności terapii metforminą±pochodną sulfonilomocznika) i PIONEER 8 (po nieskuteczności terapii insuliną±metforminą), jako populacje najbardziej zbliżone do wnioskowanych. Badania PIONEER 3 i PIONEER 8 nie były dedykowane ściśle populacji chorych z HbA1c  $\geq 8\%$  i BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, jednak wyjściowy poziom tych parametrów wynosił w badaniu PIONEER 3 odpowiednio HbA1c=8,3% i BMI=32,5 kg/m<sup>2</sup>, natomiast w badaniu PIONEER 8 - odpowiednio HbA1c=8,2% i BMI=31,0 kg/m<sup>2</sup>.

Rybelsus®, podobnie jak Ozempic®, nie był oceniany specyficznie w populacji wnioskowanej. Ograniczenia badań związane z szerszą niż wnioskowana populacją, są identyczne jak raportowane w raporcie HTA dla semaglutylu podawanego podskórnym (Ozempic®), i zostały zaakceptowane przez analityków AOTMiT (pozytywna Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 36/2019 z dnia 16 maja 2019 r.).

Mając na uwadze specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych, jako komparatory dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto:

- u chorych leczonych  $\geq 2$ OAD:
  - **inhibitory SGLT-2** (komparator główny),
  - **agoniści receptora GLP-1** (komparator dodatkowy z uwagi na dodatkowe zawężenie populacji do chorych z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>);
- u chorych leczonych  $\geq 1$ OAD i insuliną:
  - **intensyfikacja leczenia insuliną.**

Z uwagi na fakt, iż agoniści receptora GLP-1 stanowią jedynie komparator dodatkowy dla semaglutylu stosowanego doustnie, w ramach analizy ekonomicznej przedstawiono jedynie zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych dla porównania z lekami z tej grupy (semaglutyd i dulaglutyd podawane podskórnym).

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej

[Redacted text block]

Zgodnie z wynikami badania PIONEER 7,<sup>16</sup> przy umożliwieniu elastycznego dostosowania semaglutylu, większość chorych kontynuowała leczenie na dawce 14 mg, która oferowała największą korzyść kliniczną. Mając na uwadze, że po 52 tyg. leczenia 59% chorych stosowało dawkę 14 mg, można założyć, że również w praktyce klinicznej dawka ta będzie dawką najczęściej stosowaną. Stąd, przy interpretacji wyników analizy ekonomicznej i wnioskowaniu o kosztowej-efektywności, dawkę 14 mg należy traktować jako podstawową.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

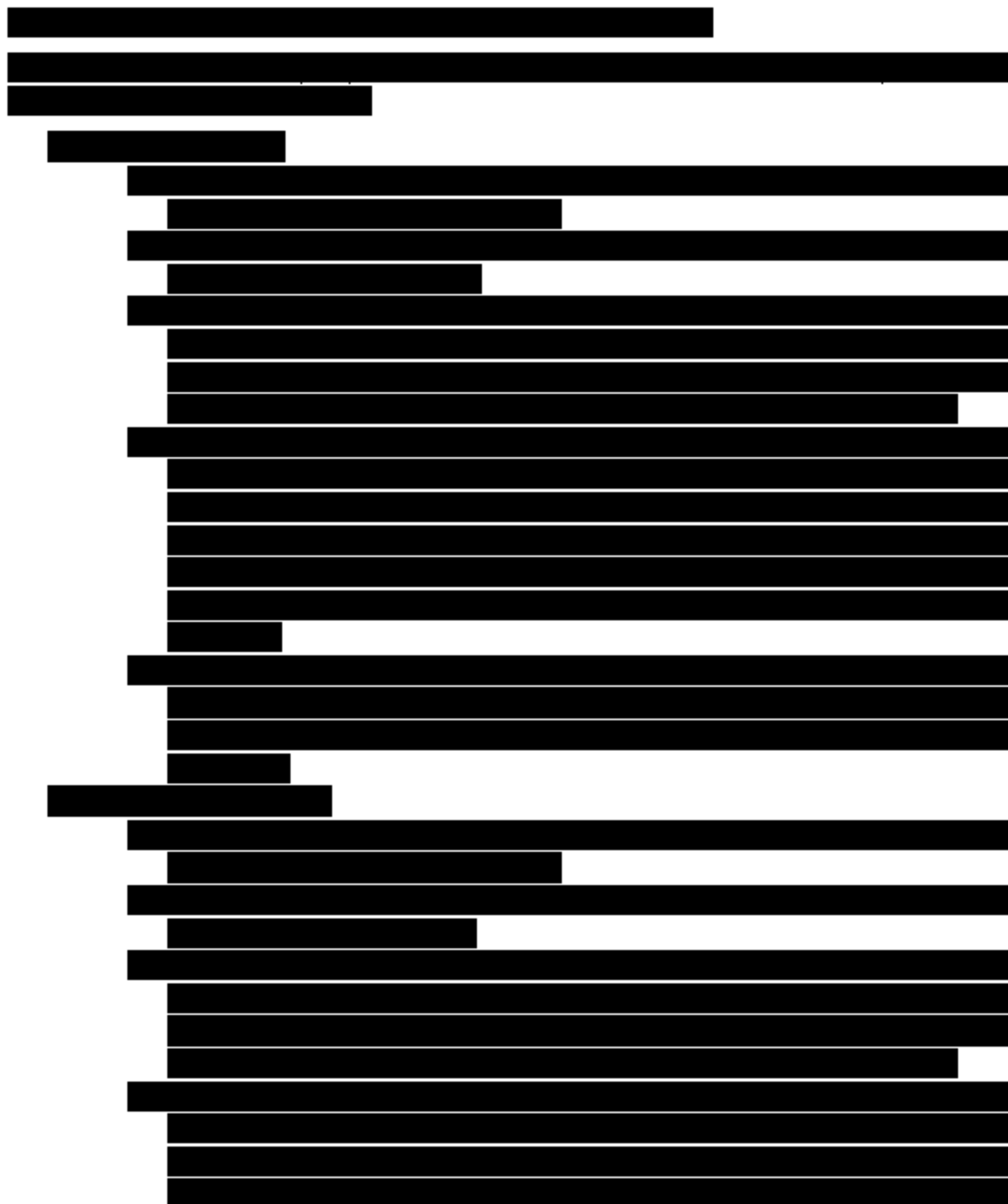
Tym samym pomimo zidentyfikowanych ograniczeń i naturalnej niepewności modelowanych danych wyniki charakteryzują się dużą spójnością [REDACTED]

[REDACTED]

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

## 14 Wyniki końcowe

Zgodnie z wynikami badania PIONEER 7,<sup>143</sup> przy umożliwieniu elastycznego dostosowania semaglutylu, większość chorych kontynuowała leczenie na dawce 14 mg, która oferowała największą korzyść kliniczną. Mając na uwadze, że po 52 tyg. leczenia 59% chorych stosowało dawkę 14 mg, można założyć, że również w praktyce klinicznej dawka ta będzie dawką najczęściej stosowaną. Stąd, przy interpretacji wyników analizy ekonomicznej i wnioskowaniu o kosztowej-efektywności, dawkę 14 mg należy traktować jako podstawową.



[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[Redacted text block]



## 15 Podsumowanie i wnioski

Cukrzyca zaliczana jest do chorób społecznych. Każdego roku na świecie odnotowuje się miliony nowych zachorowań na cukrzycę. Miliony chorych umiera też z powodu jej powikłań.<sup>144</sup>

W celu oceny ekonomicznej stosowania semaglutylu 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/m<sup>2</sup> 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.

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

Z uwagi na specyfikę leczenia cukrzycy w Polsce oraz zakres projektowanego wskazania refundacyjnego analizowane populacje ujęto schematycznie w ramach 2 subpopulacji:

- chorzy leczeni  $\geq 2$ OAD - po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika,
- chorzy leczeni  $\geq 1$ OAD i insuliną - po nieskuteczności insuliny dodanej do metforminy.

Populacja wnioskowana ograniczona jest do chorych z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Jednak z uwagi na ograniczenia danych dotyczących charakterystyki i wyników zdrowotnych dla wnioskowanej populacji chorych leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z określonym poziomem HbA1c i BMI oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, populację podstawową analizy stanowią chorzy z cukrzycą typu 2 włączeni do badań PIONEER 3 (po nieskuteczności terapii metforminą + pochodną sulfonilomocznika) i PIONEER 8 (po nieskuteczności terapii insuliną + metforminą), jako populacje najbardziej zbliżone do wnioskowanych.

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

### Populacja chorych leczonych $\geq 2$ OAD

W ramach analizy kosztów-użyteczności semaglutyd porównywano z inhibitorami SGLT-2: empagliflozyną (analiza podstawowa, najlepsze numerycznie wyniki kliniczne pod kątem redukcji HbA1c z grupy inhibitorów SGLT-2), kanagliflozyną i dapagliflozyną (analiza wrażliwości).

Analizowane leki dodawane były do leczenia metforminą 2 g/d i pochodną sulfonilomocznika (glimepirydem; 4 mg/d) i stosowane przez okres 3 lat. Po tym okresie u wszystkich chorych

następowała intensyfikacja terapii (insulinoterapia w dawce 40 IU/d w skojarzeniu z metforminą).

Charakterystykę populacji wejściowej oraz wskaźniki skuteczności dla semaglutynu określono w oparciu o badania kliniczne PIONEER 3. [REDAKTOWANE]

W zakresie porównania z inhibitorami SGLT-2 jako komparator w analizie podstawowej przyjęto empagliflozynę, z uwagi na najlepsze numeryczne wyniki kliniczne pod kątem redukcji HbA1c z grupy inhibitorów SGLT-2. Pozostałe inhibitory SGLT-2 uwzględniono w analizie wrażliwości.

W ramach porównania semaglutynu z agonistami GLP-1 (komparator dodatkowy; semaglutyn i dulaglutyn podawane podskórnym) przedstawiono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych.

#### Populacja chorych leczonych >10AD i insuliną

Semaglutyn porównywano z kontynuacją dotychczasowej terapii (intensyfikacją leczenia insuliną). Analizowane terapie dodawane były do leczenia metforminą (2 g/d) i insuliną.

Średnią dawkę dobową insuliny przyjęto na podstawie wyników badania PIONEER 8 w grupie placebo po 52 tygodniach na 65 IU. W analizie przyjęto, że zmiana dawkowania insuliny podczas stosowania semaglutynu w dawce 14 mg będzie polegała na redukcji średniej dawki insuliny o 17 IU względem grupy kontynuującej dotychczasowe leczenie, natomiast podczas stosowania semaglutynu w dawce 7 mg - redukcji średniej dawki insuliny o 16 IU (dane z 52 tyg. obserwacji). W związku z tym dawkę insuliny dodanej do semaglutynu 14 mg przyjęto na 48 IU, natomiast dodanej do semaglutynu 7 mg - na 49 IU.

Analizowane leki stosowane były przez okres 3 lat. Po tym okresie u wszystkich chorych następowała intensyfikacja terapii (insulinoterapia w dawce 65 IU/d w skojarzeniu z metforminą). Charakterystykę populacji wejściowej oraz wskaźniki skuteczności określono w oparciu o badania kliniczne PIONEER 8.

Wnioskowane jest włączenie semaglutynu podawanego doustnie (Rybelsus®) do istniejącej grupy limitowej 252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agonści GLP-1, [REDAKTOWANE]

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

Dla oszacowania niepewności parametrów przeprowadzono probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości.

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej


--	--	--	--



--	--	--	--

--	--	--	--



--	--	--	--

Przeprowadzona analiza wrażliwości


[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

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

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

Semaglutyd w postaci doustnej jest dostępny w dwóch podtrzymujących dawkach 7 mg i 14 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. [REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

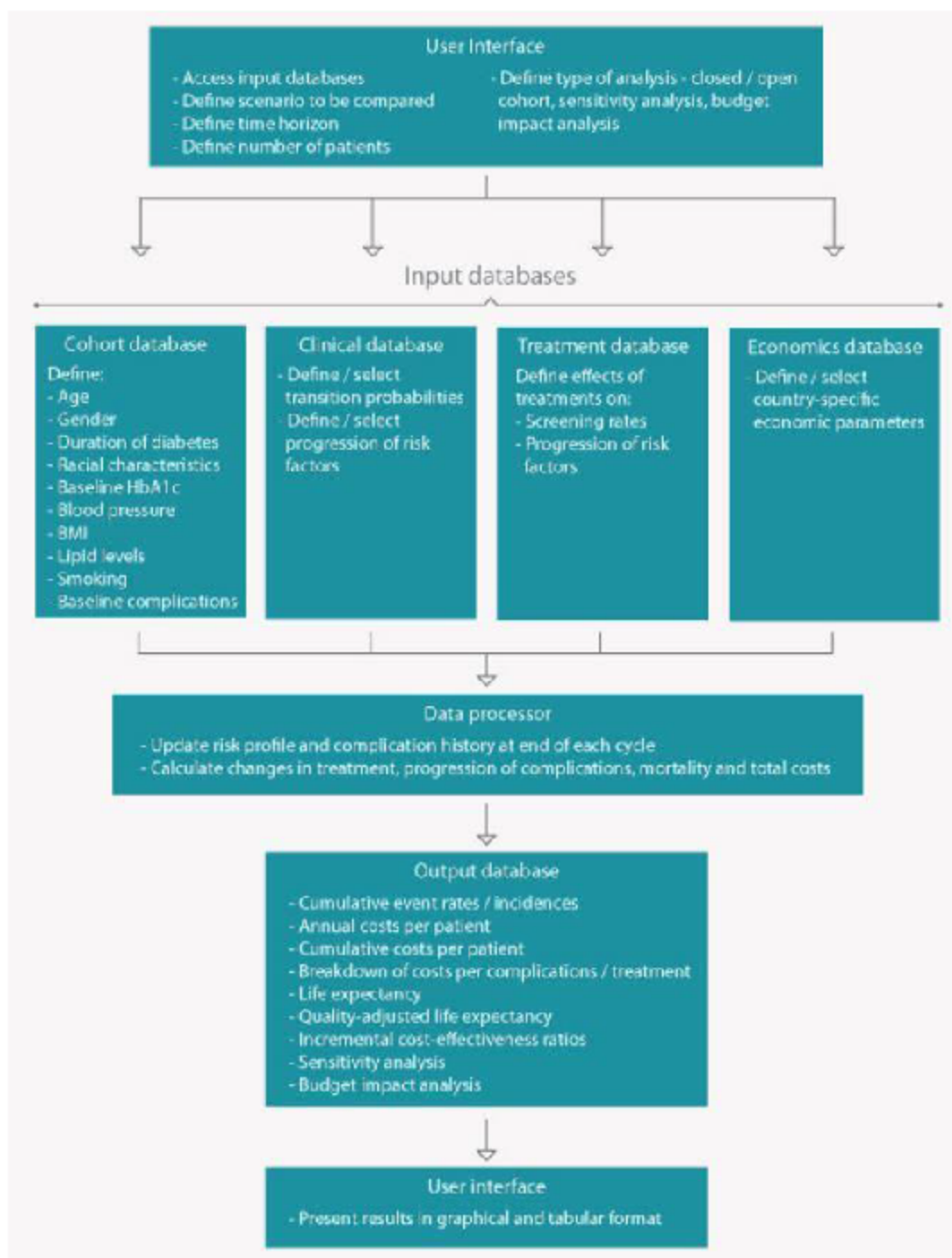
Aktualnie leczenie semaglutydem podawanym doustnie nie jest finansowane w Polsce. Pozytywna ocena leku miałaby na celu zapewnienie dostępu do terapii oferującej większy komfort leczenia (podanie doustne) niż leki podawane podskórnie, przy zachowaniu cech wyróżniających analogi GLP-1 na tle innych leków przeciwcukrzycowych. Co więcej szersze wskazanie refundacyjne niż obowiązujące obecnie dla agonistów GLP-1 (terapia dodana do  $\geq 2$ OAD lub insuliny i  $\geq 1$ OAD vs terapia dodana do  $\geq 2$ OAD; ograniczenie BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> vs BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) ma na celu zapewnienie dostępu do leczenia w większym stopniu zgodnego z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej w zakresie postępowania u chorych na cukrzycę. [REDACTED]

[REDACTED]

## Aneksy

### Aneks 1. Struktura modelu CORE

Ryc. 35. Struktura modelu CORE.



Źródło: IMS CORE Diabetes Model. <https://www.core-diabetes.com/Index.aspx?Page=About> [dostęp 15.03.2021 r.]













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

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

\*\* Źródło: CORE default; ^ WHO 2009,<sup>145</sup> Ciecierski 2011,<sup>146</sup> The Tobacco Atlas 2016<sup>147</sup>; ^^ WHO Poland 2010.<sup>148</sup>

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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 text block]









[Redacted text block]

[Redacted text block]



Tab. 74. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla semaglutylu podawanego doustnie w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 15.03.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh]	243 160
#2	Cost allocation [mh]	2 008
#3	Cost-benefit analysis [mh]	83 678
#4	Cost control [mh]	33 467
#5	Cost savings [mh]	12 135
#6	Cost of illness [mh]	28 359
#7	Cost sharing [mh]	4 554
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	243 160
#9	semaglutide [NM]	205
#10	semaglutide[TW]	520
#11	Rybelsus[TW]	5
#12	#9 OR #10 OR #11	520
#13	#8 AND #12	11

Tab. 75. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla semaglutylu podawanego doustnie w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 15.03.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/ exp	86 254
#2	'Cost effectiveness analysis'/ exp	157 493
#3	'Cost of illness'/ exp	19 623
#4	'Cost control'/ exp	70 057
#5	'Cost minimization analysis'/ exp	3 599
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	305 537
#7	'semaglutide'/ exp	1 495
#8	semaglutide	1 567
#9	Rybelsus	12
#10	#7 OR #8 OR #9	1 567
#11	#6 AND #10	75

Tab. 76. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla semaglutylu podawanego doustnie w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 15.03.2021 r.

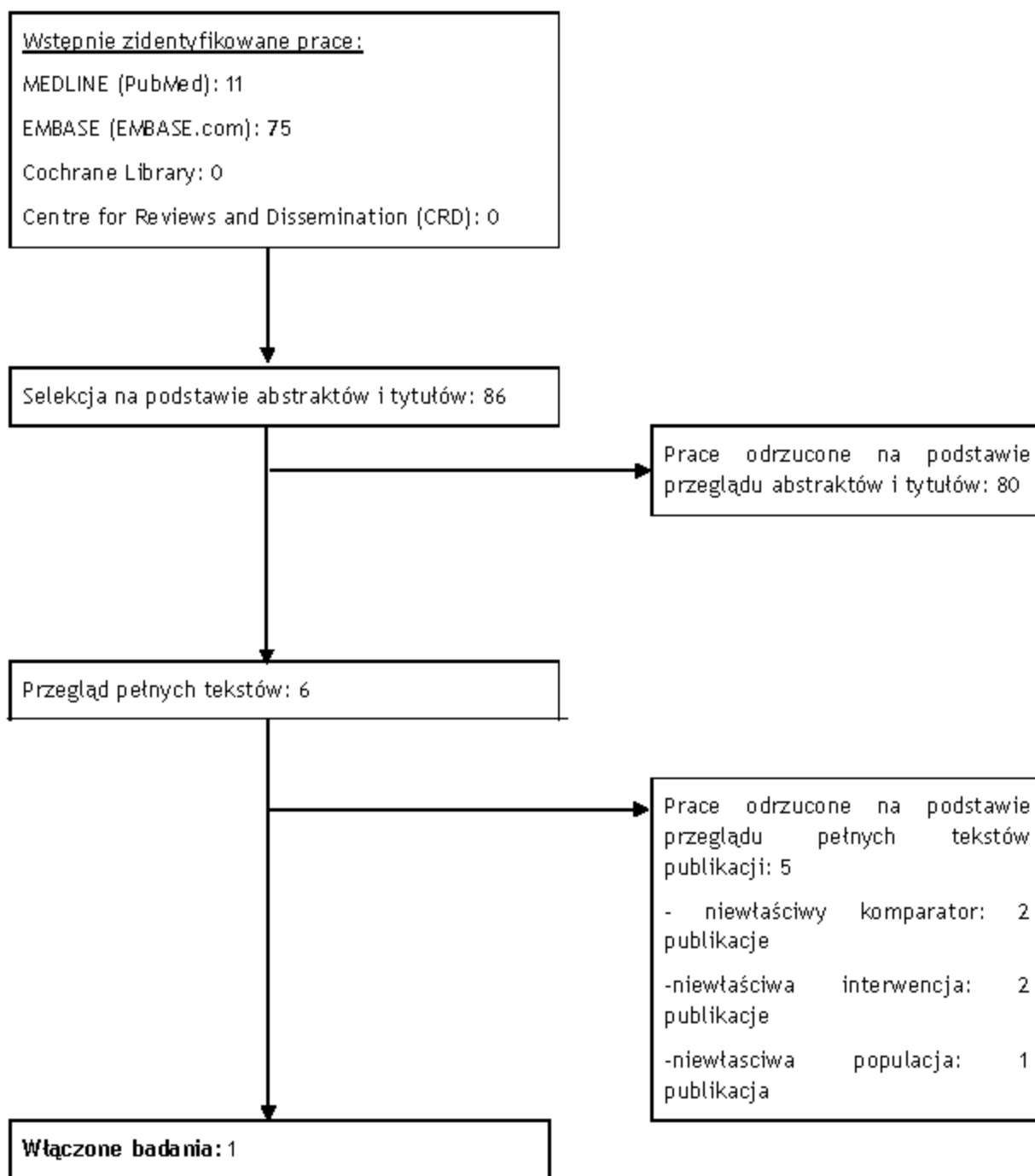
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor [Costs and cost analysis] explode all trees	10 699
#2	MeSH descriptor [Cost-benefit analysis] explode all trees	7 115
#3	MeSH descriptor [Cost control] explode all trees	591
#4	MeSH descriptor [Cost savings] explode all trees	437
#5	MeSH descriptor [Cost of illness] explode all trees	825

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#6	MeSH descriptor [Cost sharing] explode all trees	38
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	10 699
#8	semaglutide	463
#9	Rybelsus	2
#10	#8 OR #9	463
#11	#7 AND #10	0

Tab. 77. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla semaglutylu podawanego doustnie w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 15.03.2021 r.

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

Ryc. 36. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla semaglutylidu (diagram QUOROM/PRISMA).



**Tab. 78. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.**

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Hansen 2020	Hansen B.B.; Nuhoho S.; Ali S.N.; Dang-Tan T.; Valentine W.J.; Malkin S.J.P.; Hunt B., Oral semaglutide versus injectable glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a cost of control analysis, Journal of Medicinal Economics, 2020, 23, 6, 650-658.

**Tab. 79. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.**

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Abramson A., Halperin F., Kim J., Traverso G., Quantifying the Value of Orally Delivered Biologic Therapies: A Cost-Effectiveness Analysis of Oral Semaglutide, J Pharm Sci. 2019 Sep;108(9):3138-3145.	Niewłaściwa interwencja
2	Bain S.C.; Hansen B.B.; Malkin S.J.P.; Nuhoho S.; Valentine W.J.; Chubb B.; Hunt B.; Capehorn M., Oral Semaglutide Versus Empagliflozin, Sitagliptin and Liraglutide in the UK: Long-Term Cost-Effectiveness Analyses Based on the PIONEER Clinical Trial Programme, Diabetes Therapy, 2020, 11, 1, 259-277.	Niewłaściwy komparator
3	Fazioli K.T.; Rind D.M.; Guzauskas G.F.; Hansen R.N.; Pearson S.D., The effectiveness and value of oral semaglutide for type 2 diabetes mellitus a summary from the institute for clinical and economic Review's New England comparative effectiveness public advisory council	Niewłaściwa populacja (brak informacji odnośnie terapii dodanej).
4	Hunt B.; Hansen B.B.; Ericsson Å.; Kallenbach K.; Ali S.N.; Dang-Tan T.; Malkin S.J.P.; Valentine W.J., Evaluation of the Cost Per Patient Achieving Treatment Targets with Oral Semaglutide: A Short-Term Cost-Effectiveness Analysis in the United States, Advances in Therapy, 2019, 36, 12, 3483-3493.	Niewłaściwy komparator
5	Ruan Z., Yang L., Shi H., Yue X., Wang Y., Liang M., Hu H., The cost-effectiveness of once-weekly semaglutide compared with other GLP-1 receptor agonists in type 2 Diabetes: a systematic literature review,	Niewłaściwa interwencja



## Aneks 5. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

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

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

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 15.03.2021 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 71 badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia spełniających kryteria niniejszego przeglądu.

**Tab. 80. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*); dane na 15.03.2021 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utility [TIAB] OR disutility [TIAB] OR EQ5D [TIAB] OR SF36 [TIAB] OR QALY [TIAB]	246 961
#2	diabetes[TIAB] AND "type 2"[TIAB]	144 907
#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]	1 605 790
#4	#1 AND #2 AND #3	678

**Tab. 81. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE (*EMBASE.com*); dane na dzień 15.03.2021 r.**

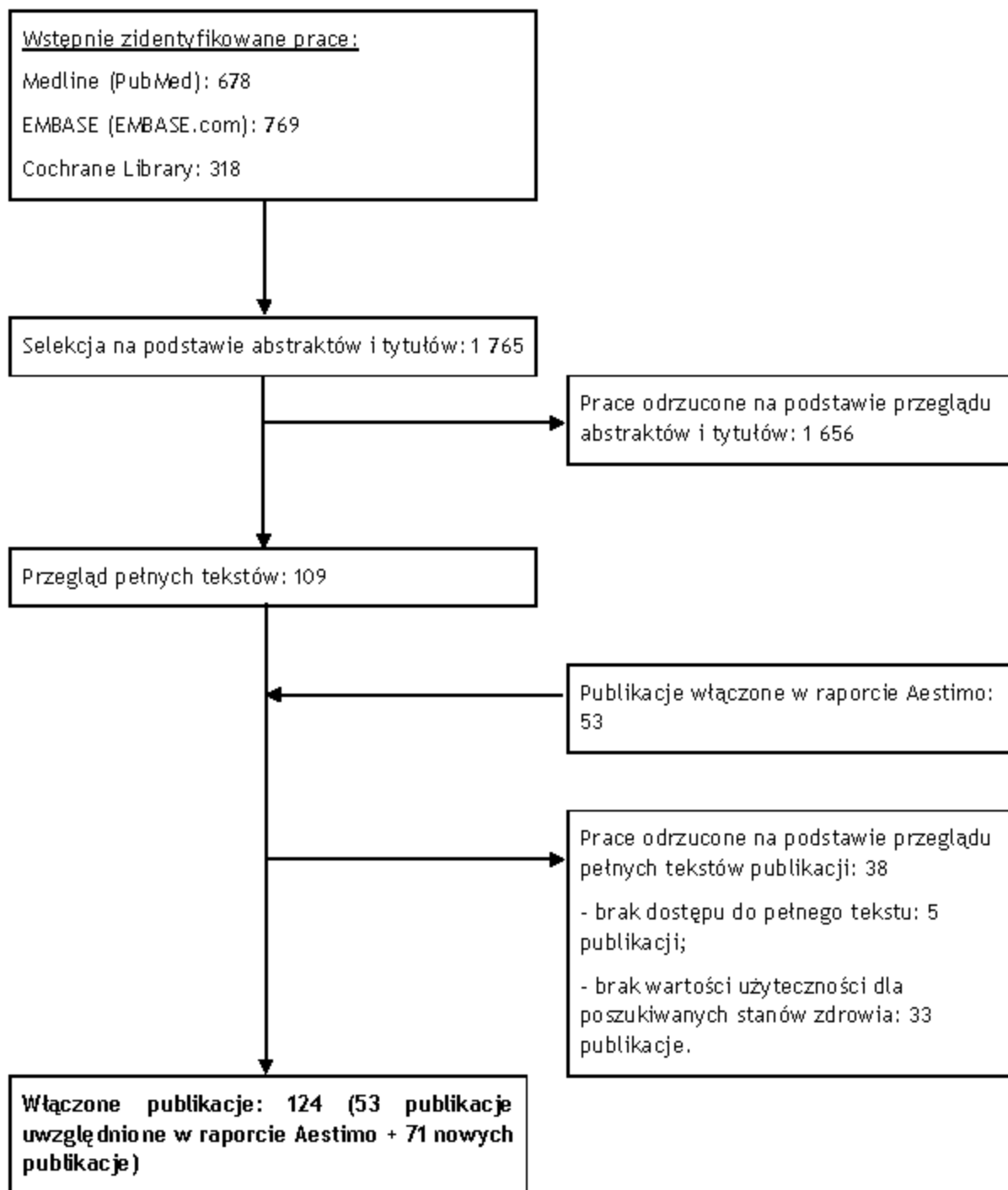
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utility:ab,ti OR disutility:ab,ti OR eq5d:ab,ti OR sf36:ab,ti OR qaly:ab,ti	314 682
#2	diabetes:ab,ti AND 'type 2':ab,ti	219 430
#3	'myocardial infarction':ab,ti or 'angina':ab,ti or 'ischaemic heart disease':ab,ti or 'coronary artery disease':ab,ti or	2 258 377

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	'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	
#4	#1 AND #2 AND #3	820
#5	#4 AND [em base]/lim	769

Tab. 82. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy *The Cochrane Library*; dane na dzień 15.03.2021 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	18 500
#2	diabetes:ti,ab,kw and 'type 2':ti,ab,kw	60 200
#3	'myocardial infarction':ti,ab,kw or 'angina':ti,ab,kw or 'ischaemic heart disease':ti,ab,kw or 'coronary artery disease':ti,ab,kw or 'congestive heart failure':ti,ab,kw or 'stroke':ti,ab,kw or 'peripheral vascular disease':ti,ab,kw or 'microalbuminuria':ti,ab,kw or 'gross proteinuria':ti,ab,kw or 'Hemodialysis':ti,ab,kw or 'Peritoneal Dialysis':ti,ab,kw or 'Renal Transplant':ti,ab,kw OR 'end stage renal disease':ti,ab,kw or 'Background Diabetic Retinopathy':ti,ab,kw or 'Proliferative Diabetic Retinopathy':ti,ab,kw or 'macular edema':ti,ab,kw or 'severe visual loss':ti,ab,kw or 'cataract':ti,ab,kw OR 'blindness':ti,ab,kw or 'neuropathy':ti,ab,kw or 'ulcer':ti,ab,kw or 'amputation':ti,ab,kw or 'hypoglycaemia':ti,ab,kw OR 'hypoglycaemia':ti,ab,kw or 'ketoacidosis':ti,ab,kw or 'lactic acidosis':ti,ab,kw or 'edema':ti,ab,kw or 'depression':ti,ab,kw OR 'body mass index':ti,ab,kw	302 721
#4	#1 AND #2 AND #3	318

Ryc. 37. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA).



Tab. 83. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Andayani 2020	Andayani T.M.; Kristina S.A.; Endarti D.; Wahyuni S.T.; Rahmawati A., Health utility score in type 2 diabetes mellitus, <i>Pharmaceutical Sciences Asia</i> (2020) 47:3 (246-252).
2	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.
3	Arver 2014	Arver S, Luong B, Frascchke A, Ghatnekar O, Stanisic S, Gulytey D, Müller E. Is testosterone replacement therapy in males with hypogonadism cost-effective? An analysis in Sweden. <i>J Sex Med.</i> 2014 Jan;11(1):262-72.
4	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.
5	Bidonde 2017	Bidonde J, Fagerlund BC, Frønsdal KB, Lund UH, Robberstad B. FreeStyle Libre Flash Glucose Self-Monitoring System: A Single-Technology Assessment [Internet]. 2017 Aug. Report from the Norwegian Institute of Public Health No. 2017-07. NIPH Systematic Reviews.
6	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.
7	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.
8	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.
9	Briggs 2017	Briggs AH, Bhatt DL, Scirica BM, Raz I, Johnston KM, Szabo SM, Bergenheim K, Mukherjee J, Hirshberg B, Mosenzon O. Health-related quality-of-life implications of cardiovascular events in individuals with type 2 diabetes mellitus: A subanalysis from the Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus (SAVOR)-TIM 53 trial. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2017 Aug;130:24-33.
10	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.
11	Capel 2020	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, <i>Pharmacoecon Open.</i> 2020 Jun;4(2):277-286
12	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.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
13	Cvetanović 2017	Cvetanović G, Stojilković 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.
14	Dempsey 2018	Dempsey M, MocarSKI M, Langer J, Hunt B. Ideglira is Associated With Improved Short-Term Clinical Outcomes and Cost Savings Compared with Insulin Glargine U100 Plus Insulin Aspart in the U.S. <i>Endocr Pract.</i> 2018 Sep;24(9):796-804.
15	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.
16	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.
17	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.
18	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.
19	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]
20	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.
21	Gu 2020	Gu S, Wang X, Shi L, Sun Q, Hu X, Gu Y, Sun X, Dong H. Health-related quality of life of type 2 diabetes patients hospitalized for a diabetes-related complication. <i>Qual Life Res.</i> 2020 Oct;29(10):2695-2704.
22	Guinan 2021	Guinan K, Beauchemin C, Tremblay J, Chalmers J, Woodward M, Tahir MR, Hamet P, Lachaine J. Economic Evaluation of a New Polygenic Risk Score to Predict Nephropathy in Adult Patients With Type 2 Diabetes. <i>Can J Diabetes.</i> 2021 Mar;45(2):129-136.
23	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.
24	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.
25	Jendle 2017	Jendle J, Sandberg A, Buchs S, Swinburn P, Hadi M, Levin LÅ. A utility valuation study assessing the impact of postprandial glucose control on quality of life of individuals with type 1 or type 2 diabetes. <i>J Patient Rep Outcomes.</i> 2017;2(1):20.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
26	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>Pharmacoecoon Open.</i> 2019;3(4):537-550.
27	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).
28	Kiadaliri 2014	Kiadaliri AA, Gerdtham UG, Eliasson B, Carlsson KS. Cost-utility analysis of glucagon-like Peptide-1 agonists compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors or neutral protamine hagedorn Basal insulin as add-on to metformin in type 2 diabetes in Sweden. <i>Diabetes Ther.</i> 2014 Dec;5(2):591-607.
29	Kolovos 2020	Kolovos S., Finch AP, van der Ploeg HP, van Nassau FA, et al., Five-year cost-effectiveness analysis of the European Fans in Training (EuroFIT) physical activity intervention for men versus no intervention, <i>International journal of behavioral nutrition and physical activity</i> , 2020, 17:30.
30	Kuo 2021	Kuo S, Yang CT, Chen HY, Ou HT, Valuing health states of people with type 2 diabetes: Analyses of the nationwide representative linked databases, <i>J Diabetes Investig.</i> 2021 Feb 4.
31	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 Hagedorn (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.
32	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.
33	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.
34	Laxy 2021	Laxy M, Becker J, Kähm K, Holle R, Peters A, Thorand B, Schwettmann L, Karl FM, Utility Decrements Associated With Diabetes and Related Complications: Estimates From a Population-Based Study in Germany, <i>Value Health.</i> 2021 Feb;24(2):274-280.
35	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.
36	Morales 2015	Morales C, de Luis D, de Arellano AR, Ferrario MG, Lizán L. Cost-Effectiveness Analysis of Insulin Detemir Compared to Neutral Protamine Hagedorn (NPH) in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in Spain. <i>Diabetes Ther.</i> 2015 Dec;6(4):593-610.
37	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.
38	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

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		participating in the LEADER trial. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2018 Sep 27. doi: 10.1111/dom.13547. [Epub ahead of print]
39	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.
40	Neumann 2014	Neumann A, Schoffer O, Norström F, Norberg M, Klug SJ, Lindholm L. Health-related quality of life for pre-diabetic states and type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study in Västerbotten Sweden. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2014 Oct 24;12:150.
41	Neuwahl 2021	Neuwahl SJ, Zhang P, Chen H, Shao H, Laxy M, Anderson AM, Craven TE, Hoerger TJ, Patient Health Utility Equations for a Type 2 Diabetes Model, <i>Diabetes Care.</i> 2021 Feb;44(2):381-389.
42	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.
43	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.
44	Nguyen-Thi 2020	Nguyen-Thi HY, Nguyen NT, Le NDT, Beillat M, Ethgen O, Cost-Effectiveness of Gliclazide-Based Intensive Glucose Control vs. Standard Glucose Control in Type 2 Diabetes Mellitus. An Economic Analysis of the ADVANCE Trial in Vietnam, <i>Front Public Health.</i> 2020 Oct 30;8:562023.
45	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.
46	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.
47	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.
48	Pollock 2018	Pollock RF, Chubb B, Valentine WJ, Heller S. Evaluating the cost-effectiveness of insulin detemir versus neutral protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes in the UK using a short-term modeling approach. <i>Diabetes Metab Syndr Obes.</i> 2018 May 16;11:217-226.
49	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.
50	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

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Diabetes and Established Cardiovascular Disease, <i>Diabetes Ther.</i> 2019 Dec;10(6):2153-2167.
51	Reifsnider 2020	Reifsnider OS, Kansal AR, Franke J, Lee J, George JT, Brueckmann M, Kaspers S, Brand SB, Ustyugova A, Linden S, Stargardter M, Hau N, Cost-effectiveness of empagliflozin in the UK in an EMPA-REG OUTCOME subgroup with type 2 diabetes and heart failure. <i>ESC Heart Fail.</i> 2020 Sep 10;7(6):3910-8.
52	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.
53	Shafie 2018	Shafie AA, Ng CH, Thanimalai S, Haron N, Manocha AB. Estimating the utility value of hypoglycaemia according to severity and frequency using the visual analogue scale (VAS) and time trade-off (TTO) survey. <i>Journal of Diabetes and Metabolic Disorders</i> (2018) 17:2 (269-275).
54	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.
55	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.
56	Srisubat 2014	Srisubat A, Sriratanaban J, Ngamkiatphaisan S, Tungsanga K. Cost-effectiveness of annual microalbuminuria screening in Thai diabetics. <i>Asian Biomedicine</i> 2014;8(3):371-9.
57	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.
58	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.
59	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.
60	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 <sup>2</sup> : a Multi-Center Study with a 4-Year Follow-Up of Surgical Cohort, <i>Obes Surg.</i> 2019 Dec;29(12):3978-3986.
61	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.
62	van der Linden 2020	van der Linden N, Van Olst S, Nekeman S, Uyl-de Groot CA, The cost-effectiveness of dapagliflozin compared to DPP-4 inhibitors in the



Nr	Oznaczenie	Publikacja
		treatment of type 2 diabetes mellitus in the Netherlands, Diabet Med. 2020 Aug 3:e14371.
63	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. J Med Econ. 2014 Jul;17(7):499-507.
64	Willis 2021	Willis M, Nilsson A, Kellerborg K, Ball P, Roe R, Traina S, Beale R, Newell I, Cost-Effectiveness of Canagliflozin Added to Standard of Care for Treating Diabetic Kidney Disease (DKD) in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in England: Estimates Using the CREDEM-DKD Model, Diabetes Ther. 2021 Jan;12(1):313-328
65	Wu 2017	Wu B, Zhang S, Lin H1, Mou S. Prevention of renal failure in Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. J Diabetes Investig. 2017 Mar 10. doi: 10.1111/jdi.12653. [Epub ahead of print]
66	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. J Diabetes. 2018 Apr;10(4):320-327.
67	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. J Diabetes Investig. 2018 Jan;9(1):152-161.
68	Wu 2020	Wu B, Shi L, Cost-utility of ticagrelor plus aspirin in diabetic patients with stable coronary artery disease, Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2020 Jul 9:pvaa082.
69	Yfantopoulos 2020	Yfantopoulos J, Chantzaras A, Health-related quality of life and health utilities in insulin-treated type 2 diabetes: the impact of related comorbidities/complications, Eur J Health Econ. 2020 Jul;21(5):729-743.
70	Zhang 2020	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.
71	Zhuang 2020	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

**Tab. 84. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.**

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Al Ayed M, Ababneh M, Alwin Robert A, Al Misfer N, Cruz M, Austria HC, Al Dawish M., Factors Associated With Health-Related Quality of Life in Patients With Diabetic Foot Ulcer: A Cross-Sectional Study From Saudi Arabia, Cureus. 2020 Jun 17;12(6):e8658	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
2	Albader AS, Albahlei S, Almishary M, Measuring Quality of Life in Type 2 Diabetic Patients at the Al-Wazarat Healthcare Center in Riyadh, Cureus. 2019 Dec 27;11(12):e6474.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
3	Barnett AH, Arnoldini S, Hunt B, Subramanian G, Hoxer CS. Switching from sitagliptin to liraglutide to manage patients	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	with type 2 diabetes in the UK: A long-term cost-effectiveness analysis. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2018 Aug;20(8):1921-1927.	
4	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
5	Breeze P, Thomas C, Thokala P, Lafortune L, Brayne C, Brennan A., The Impact of Including Costs and Outcomes of Dementia in a Health Economic Model to Evaluate Lifestyle Interventions to Prevent Diabetes and Cardiovascular Disease, <i>Med Decis Making.</i> 2020 Oct;40(7):912-923.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
6	Brosnan C.; Bolger J.C.; Bolger E.M.; Kelly M.E.; Tully R.; AlAzzawi M.; Robb W.B., Options in Bariatric Surgery: Modeled Decision Analysis Supports One-Anastomosis Gastric Bypass as the Treatment of Choice when Type 2 Diabetes Is Present, <i>Obesity Surgery</i> (2020).	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
7	Davies MJ, Glah D, Chubb B, Konidaris G, McEwan P. Cost Effectiveness of IDegLira vs. Alternative Basal Insulin Intensification Therapies in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Uncontrolled on Basal Insulin in a UK Setting. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2016 Sep;34(9):953-66.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
8	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
9	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
10	Gómez-Pimienta E., González-Castro T. B., Fresan A., Juárez-Rojop I. E., Martínez-López M. C., Barjau-Madriral H. A., Ramírez-González I. R., Martínez-Villaseñor E., Rodríguez-Sánchez E., Villar-Soto M., López-Narváez M. L., Tovilla-Zárate 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
11	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
12	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
13	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	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Mellitus in the Italian Setting: Liraglutide Versus Lixisenatide. Clin Ther. 2017 Jul;39(7):1347-1359.	
14	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. Health Technol Assess. 2017 May;21(34):1-92.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
15	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. Am J Prev Med. 2016 Mar 2. pii: S0749-3797(16)00036-2.	Brak dostępu do pełnego tekstu
16	Khdour MR, Awadallah HB, Al-Hamed DH, Treatment Satisfaction and Quality of Life among Type 2 Diabetes Patients: A Cross-Sectional Study in West Bank, Palestine, J Diabetes Res. 2020 Aug 25;2020:1834534	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
17	Kuo S, Ye W, de Groot M, Saha C, Shubrook JH, Hornsby WG Jr, Pillay Y, Mather KJ, Herman WH, Cost-effectiveness of Community-Based Depression Interventions for Rural and Urban Adults With Type 2 Diabetes: Projections From Program ACTIVE (Adults Coming Together to Increase Vital Exercise) II, Diabetes Care. 2021 Feb 19;dc201639.	Brak dostępu do pełnego tekstu
18	Malkin SJP, Russel-Szymczyk M2, Liidemann G3, Volke V4,5, Hunt B. Once-Weekly Semaglutide Versus Once-Daily Liraglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes: A Long-Term Cost-Effectiveness Analysis in Estonia. Diabetes Ther. 2018 Dec 7. doi: 10.1007/s13300-018-0542-x. [Epub ahead of print]	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
19	Martinez-Gonzalez D, Dòria M, Martínez-Alonso M, Alcubierre N, Valls J, Verdú-Soriano J, Granado-Casas M, Mauricio D, Adaptation and Validation of the Diabetic Foot Ulcer Scale-Short Form in Spanish Subjects, J Clin Med. 2020 Aug 3;9(8):2497	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
20	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, Front Psychol. 2019 Jul 31;10:1779	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
21	Meads DM, Hulme CT, Hall P, Hill AJ. The cost-effectiveness of primary care referral to a UK commercial weight loss programme. Clin Obes. 2014 Dec;4(6):324-32.	Brak dostępu do pełnego tekstu
22	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. Diabetes Ther. 2017 Apr;8(2):401-415.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
23	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. Br J Psychiatry. 2018 Apr;212(4):199-206.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
24	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. BMC Health Serv Res. 2017 Feb 15;17(1):138.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
25	Oldridge N, Taylor RS, Cost-effectiveness of exercise therapy in patients with coronary heart disease, chronic heart failure and associated risk factors: A systematic review of economic evaluations of randomized clinical trials, Eur J Prev Cardiol. 2020 Jul;27(10):1045-1055.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
26	Peng J.; Zhu C.-G.; Li J.-J., The predictive utility of circulating PCSK9 levels on diabetes mellitus, Cardiovascular Diabetology (2021) 20:1 Article Number: 45.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
27	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, J Acad Nutr Diet. 2019 Dec 30:S2212-2672(19)31584-9.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
28	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, BMC Endocr Disord. 2019;19(1):132	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
29	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. Pharmacoeconomics - Spanish Research Articles 2016 13:1 (25-35).	Brak dostępu do pełnego tekstu
30	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. Pharmacoeconomics. 2017 Feb;35(2):141-162.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
31	Siegel KR, Ali MK, Zhou X, Ng BP, Jawanda S, Proia K, Zhang X, Gregg EW, Albright AL, Zhang P, Cost-effectiveness of Interventions to Manage Diabetes: Has the Evidence Changed Since 2008? Diabetes Care. 2020 Jul;43(7):1557-1592.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
32	Stier-Jarmer M, Frisch D, Neuy S, Schuh A., A 3-Week Naturopathic Intervention Improves HbA1c, Weight, and Quality of Life Among Overweight and Obese Adults With Type 2 Diabetes: 6-Month Results From a Randomized Trial, Altern Ther Health Med. 2021 Feb 20:AT6288. Online ahead of print.	Brak dostępu do pełnego tekstu
33	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. Medicine (Baltimore). 2016 May;95(20):e3522.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
34	Torre E, Bruno GM, Di Matteo 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

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
35	Tzane takos 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
36	Viratanapanu I, Romyen C, Chaivaniychaya K, Sornphiphatphong S, Kattipatanapong W, Techagumpuch A, Kitisin K, Pungpapong SU, Tharavej C, Navicharern 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
37	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
38	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.<sup>61</sup>

## Aneks 6. Inne postępowanie medyczne - źródła danych CORE default

Tab. 85. 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>Prop 1° 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>Prop 2° 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>Prop 1° 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>Prop 2° 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>Prop 1° 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>Prop 2° 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>Prop 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, Serrano-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, Serrano-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 7. Wartości użyteczności stanów zdrowia - źródła danych CORE default

Tab. 86. Wejściowe wartości użyteczności stanów zdrowotnych w modelu.

Zdarzenie/stan	BC	BC - Źródło
Cukrzyca typu 2 bez powikłań - <i>U T2 no complications</i>	0,814	Clarke, P.; Gray, A.; Holman, R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). <i>Med Decis Making.</i> 2002 Jul-Aug;22(4):340-9
Zawał mięśnia sercowego w pierwszym roku - <i>DisU MI event</i>	-0,129	Clarke, P.; Gray, A.; Holman, R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). <i>Med Decis Making.</i> 2002 Jul-Aug;22(4):340-9



Zdarzenie/stan	BC	BC - Źródło
Zawał mięśnia sercowego w kolejnych latach - <i>U post MI</i>	0,736	Clarke, P.; Gray, A.; Holman, R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). <i>Med Decis Making</i> . 2002 Jul-Aug; 22(4):340-9
Choroba wieńcowa - <i>U angina</i>	0,682	Clarke, P.; Gray, A.; Holman, R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). <i>Med Decis Making</i> . 2002 Jul-Aug; 22(4):340-9
Niewydolność serca - <i>U CHF</i>	0,633	Clarke, P.; Gray, A.; Holman, R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). <i>Med Decis Making</i> . 2002 Jul-Aug; 22(4):340-9
Udar w pierwszym roku - <i>DisU stroke event</i>	-0,181	Clarke, P.; Gray, A.; Holman, R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). <i>Med Decis Making</i> . 2002 Jul-Aug; 22(4):340-9
Udar w kolejnych latach - <i>U post Stroke</i>	0,545	Clarke, P.; Gray, A.; Holman, R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). <i>Med Decis Making</i> . 2002 Jul-Aug; 22(4):340-9
Choroba naczyń obwodowych - <i>U PVD</i>	0,570	Tengs, T.O.; Wallace, A. One thousand health-related quality-of-life estimates. <i>Med Care</i> 2000; 38(6): 583-637
Mikroalbuminuria - <i>U MA</i>	0,814	Clarke, P.; Gray, A.; Holman, R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). <i>Med Decis Making</i> . 2002 Jul-Aug; 22(4):340-9
Ciężka proteinuria - <i>U GRP</i>	0,814	Clarke, P.; Gray, A.; Holman, R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). <i>Med Decis Making</i> . 2002 Jul-Aug; 22(4):340-9
Hemodializa - <i>U HD</i>	0,604	Wasserfallen JB, Halabi G, Saudan P, Perneger T, Feldman HI, Martin PY, et al. Quality of life on chronic dialysis: comparison between haemodialysis and peritoneal dialysis. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2004 Jun; 19(6):1594-9.
Dializa otrzewnowa - <i>U PD</i>	0,612	Wasserfallen JB, Halabi G, Saudan P, Perneger T, Feldman HI, Martin PY, et al. Quality of life on chronic dialysis: comparison between haemodialysis and peritoneal dialysis. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2004 Jun; 19(6):1594-9.
Przeszczep nerki - <i>U RT</i>	0,750	Tengs, T.O.; Wallace, A. One thousand health-related quality-of-life estimates. <i>Med Care</i> 2000; 38(6): 583-637
Retinopatia nieproliferacyjna (BDR) - <i>U BDR, U BDR wrongly treated</i>	0,790	Sharma S, Oliver-Fernandez A, Bakal J, Hollands H, Brown GC, Brown MM. Utilities associated with diabetic retinopathy: results from a Canadian sample. <i>Br J Ophthalmol</i> 2003 Mar; 87(3):259-61.
Retinopatia proliferacyjna (PDR) - <i>U PDR laser treated, U PDR no Laser</i>	0,790	Sharma S, Oliver-Fernandez A, Bakal J, Hollands H, Brown GC, Brown MM. Utilities associated with diabetic retinopathy: results from a Canadian sample. <i>Br J Ophthalmol</i> 2003 Mar; 87(3):259-61.
Obrzęk plamki żółtej - <i>U ME</i>	0,790	Sharma S, Oliver-Fernandez A, Bakal J, Hollands H, Brown GC, Brown MM. Utilities associated with diabetic retinopathy: results from a Canadian sample. <i>Br J Ophthalmol</i> 2003 Mar; 87(3):259-61.
Utrata wzroku - <i>U SVL</i>	0,670	Lloyd A, Nafees B, Gavriel S, Rousculp MD, Boye KS, Ahmad A. Health utility values associated with diabetic retinopathy. <i>Diabet Med</i> 2008 May; 25(5):618-24.

Zdarzenie/stan	BC	BC - Źródło
Zaćma - <i>U cataract</i>	0,620	Hopkins RB, Tarride JE, Bowen J, Blackhouse G, O'Reilly D, Campbell K, et al. Cost-effectiveness of reducing wait times for cataract surgery in Ontario. <i>Can J Ophthalmol</i> 2008 Apr; 43(2):213-7.
Neuropatia - <i>U neuropathy</i>	0,630	Lloyd A, Nafees B, Gavriel S, Rousculp MD, Boye KS, Ahmad A. Health utility values associated with diabetic retinopathy. <i>Diabet Med</i> 2008 May; 25(5):618-24.
Obserwacja po leczeniu owrzodzenia - <i>U healed ulcer</i>	0,814	Clarke, P.; Gray, A.; Holman, R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). <i>Med Decis Making</i> . 2002 Jul-Aug; 22(4):340-9
Owzrodzenie - <i>U active ulcer</i>	0,750	Redekop WK, Stolk EA, Kok E, Lovas K, Kalo Z, Busschbach JJ. Diabetic foot ulcers and amputations: estimates of health utility for use in cost-effectiveness analyses of new treatments. <i>Diabetes Metab</i> 2004 Dec; 30(6):549-56.
Amputacja kończyny w pierwszym roku - <i>DisU amp event</i>	-0,538	Clarke, P.; Gray, A.; Holman, R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). <i>Med Decis Making</i> . 2002 Jul-Aug; 22(4):340-9
Amputacja kończyny w kolejnych latach - <i>U post amputation</i>	0,402	Clarke, P.; Gray, A.; Holman, R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). <i>Med Decis Making</i> . 2002 Jul-Aug; 22(4):340-9
Nieciężka hipoglikemia dzienna - <i>DisU for NSHE (daytime)</i>	-0,005	Evars et al. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> 2013
Nieciężka hipoglikemia nocna - <i>DisU for NSHE (nocturnal)</i>	-0,007	Evars et al. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> 2013
Ciężka hipoglikemia dzienna wymagająca pomocy niemedyckiej - <i>DisU for SHE 1 (daytime)</i>	-0,0183	Elizabeth Marrett et al. Assessment of severity and frequency of self-reported hypoglycemia on quality of life in patients with type 2 diabetes treated with oral antihyperglycemic agents: A survey study. <i>BMC Research Notes</i> 2011, 4:252
Ciężka hipoglikemia nocna wymagająca pomocy niemedyckiej - <i>DisU for SHE 1 (nocturnal)</i>	-0,0183	Elizabeth Marrett et al. Assessment of severity and frequency of self-reported hypoglycemia on quality of life in patients with type 2 diabetes treated with oral antihyperglycemic agents: A survey study. <i>BMC Research Notes</i> 2011, 4:252
Ciężka hipoglikemia dzienna wymagająca pomocy medycznej - <i>DisU for SHE 2 (daytime)</i>	-0,055	Evars et al. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> 2013
Ciężka hipoglikemia nocna wymagająca pomocy medycznej - <i>DisU for SHE 2 (nocturnal)</i>	-0,057	Evars et al. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> 2013

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

## Aneks 8. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ<sup>14</sup>

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	9.1.1.1, 9.1.2.1, 9.2.1.1, 9.2.2.1, 10.1.1.1, 10.1.2.1, 10.2.1.1, 10.2.2.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	PSA: 9.1.1.1, 9.1.2.1, 9.2.1.1, 9.2.2.1, 10.1.1.1, 10.1.2.1, 10.2.1.1, 10.2.2.1 DSA: 9.1.1.2, 9.1.2.2, 9.2.1.2, 9.2.2.2, 10.1.1.2, 10.1.2.2, 10.2.1.2, 10.2.2.2	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	8.4.1, Aneks 4. 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:	9.1.1.1, 9.1.2.1, 9.2.1.1, 9.2.2.1, 10.1.1.1, 10.1.2.1, 10.2.1.1, 10.2.2.1	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	9.1.1.1, 9.1.2.1, 9.2.1.1, 9.2.2.1, 10.1.1.1, 10.1.2.1, 10.2.1.1, 10.2.2.1	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	9.1.1.1, 9.1.2.1, 9.2.1.1, 9.2.2.1, 10.1.1.1, 10.1.2.1, 10.2.1.1, 10.2.2.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	9.1.1.1, 9.1.2.1, 9.2.1.1, 9.2.2.1, 10.1.1.1, 10.1.2.1, 10.2.1.1, 10.2.2.1	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.	9.1.1.1, 9.1.2.1, 9.2.1.1, 9.2.2.1, 10.1.1.1, 10.1.2.1, 10.2.1.1, 10.2.2.1	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,	9.1.1.3, 9.1.2.3, 9.2.1.3, 9.2.2.3, 10.1.1.3, 10.1.2.3, 10.2.1.3, 10.2.2.3	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	Aneks 2. Populacja - charakterystyka (populacja), 8.2.2 (wyniki z 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), 8.2.2 i 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	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
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 z zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia,	-	nie dotyczy
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt. 14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	-	nie dotyczy

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wniaskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	5, 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 5. 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?	9.1.1.2, 9.1.2.2, 9.2.1.2, 9.2.2.2, 10.1.1.2, 10.1.2.2, 10.2.1.2, 10.2.2.2	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
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 4. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych 8.4.2, Aneks 5. 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, umożliwiające jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	

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



## Spis rysunków

Ryc. 1. Struktura modelu CORE. ....	34
Ryc. 2. Wykres rozrzutu wyników obserwowanych vs przewidywane w modelu we wszystkich symulacjach walidacyjnych zewnętrznych (współczynnik $R^2=0,90$ ). ....	63
.....	95
.....	96
.....	97
.....	99
.....	101
.....	102
.....	103
.....	105
.....	107
.....	108
.....	109
.....	111
.....	113
.....	115
.....	115
.....	117
.....	120
.....	121
.....	122
.....	124

[Redacted]	126
[Redacted]	127
[Redacted]	128
[Redacted]	129
[Redacted]	131
[Redacted]	133
[Redacted]	134
[Redacted]	136
[Redacted]	138
[Redacted]	140
[Redacted]	141
[Redacted]	143
Ryc. 35. Struktura modelu CORE. ....	164
Ryc. 36. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla semaglutyny (diagram QUOROM/PRISMA) .....	182
Ryc. 37. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA). ....	186



## Spis tabel

Tab. 1. Podsumowanie wyboru komparatorów dla semaglutylu podawanego doustnie w analizowanej populacji chorych. ....	15
Tab. 2. Kontekst analizy wg schematu PICO. ....	16
Tab. 3. Kalkulacja cen dla semaglutylu podawanego doustnie. ....	17
Tab. 4. Kolejne etapy leczenia. ....	25
Tab. 5. Schematy stosowane w badaniach uwzględnionych w analizie. ....	28
Tab. 6. Wyniki porównania semaglutylu podawanego doustnie i inhibitorów SGLT-2 w populacji chorych leczonych $\geq 20$ AD - analiza podstawowa (okres obserwacji $52 \pm 4$ tyg.). .	38
Tab. 7. Wyniki porównania semaglutylu podawanego doustnie i inhibitorów SGLT-2 w populacji chorych leczonych $\geq 20$ AD - analiza wrażliwości (okres obserwacji $26 \pm 4$ tyg.). ..	40
Tab. 8. Wyniki porównania semaglutylu podawanego doustnie i placebo (intensyfikacja leczenia insuliną) w populacji chorych leczonych $\geq 10$ AD i insuliną - analiza podstawowa (analiza <i>treatment policy estimand</i> , okres obserwacji 52 tyg.). ....	43
Tab. 9. Wyniki porównania semaglutylu podawanego doustnie i placebo (intensyfikacja leczenia insuliną) w populacji chorych leczonych $\geq 10$ AD i insuliną - analiza wrażliwości (analiza <i>treatment policy estimand</i> , okres obserwacji 26 tyg.). ....	45
Tab. 10. Wyniki porównania semaglutylu podawanego doustnie i placebo (intensyfikacja leczenia insuliną) w populacji chorych leczonych $\geq 10$ AD i insuliną - analiza wrażliwości (analiza <i>trial product estimand</i> , okres obserwacji 52 tyg.). ....	46
Tab. 11. Przyjęta w analizie skuteczność intensyfikacji terapii - analiza podstawowa i analiza wrażliwości. ....	49
Tab. 12. Wejściowe wartości użyteczności stanów zdrowotnych w modelu. ....	50
Tab. 13. Koszt leków przeciwcukrzycowych i igieł oraz pasków i nakłuwaczy do oznaczania stężenia glukozy we krwi wykorzystanych w niniejszej analizie (PLN). ....	54
Tab. 14. Roczny koszt semaglutylu, komparatorów i intensywnej insulinoterapii wraz z leczeniem skojarzonym, igłami oraz paskami i nakłuwaczami do oznaczania stężenia glukozy we krwi (PLN). ....	55
Tab. 15. Łączny koszt leczenia powikłań cukrzycowych. ....	56
Tab. 16. Inne postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy ( <i>other management</i> ). ....	60
Tab. 17. Współczynniki $R^2$ w ramach przeprowadzonych walidacji w 2004 i 2013 r. ....	63
Tab. 18. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. .	68
Tab. 19. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd. ....	70
Tab. 20. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd2. ....	72
Tab. 21. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd3. ....	74
Tab. 22. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd4. ....	76

Tab. 23. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd5.....	78
Tab. 24. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd 6.....	80
Tab. 25. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd7.....	82
Tab. 26. Preferowane wartości użyteczności związane z powikłaniami cukrzycy typu 2 na podstawie Beaudet 2014:.....	85
Tab. 27. Scenariusze analizy wrażliwości: populacja chorych leczonych $\geq 20AD$ - semaglutyd vs inhibitory SGLT-2.....	87
Tab. 28. Scenariusze analizy wrażliwości: populacja chorych leczonych $\geq 10AD$ i insuliną - semaglutyd vs intensyfikacja leczenia insuliną.....	89
.....	94
.....	95
.....	98
.....	99
.....	100
.....	101
.....	104
.....	105
.....	106
.....	107
.....	110
.....	112
.....	113
.....	114
.....	116
.....	118
.....	119
.....	120

.....	123
.....	124
.....	125
.....	126
.....	129
.....	130
.....	131
.....	132
.....	135
.....	137
.....	137
.....	139
.....	142
.....	144
<b>Tab. 61. Zestawienie kosztów i konsekwencji: SEM p.o. 14 mg vs DUL s.c. 1,5 mg. ....</b>	<b>146</b>
<b>Tab. 62. Zestawienie kosztów i konsekwencji: SEM p.o. 14 mg vs SEM s.c. 0,5 mg. ....</b>	<b>146</b>
<b>Tab. 63. Zestawienie kosztów i konsekwencji: SEM p.o. 14 mg vs SEM s.c. 1 mg. ....</b>	<b>147</b>
.....	162
.....	162
<b>Tab. 66. Charakterystyka populacji całkowitej z badania PIONEER 3.....</b>	<b>165</b>
<b>Tab. 67. Charakterystyka populacji całkowitej z badania PIONEER 8*.....</b>	<b>167</b>
.....	171
.....	173
.....	174

.....	175
.....	177
.....	178
Tab. 74. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla semaglutylidu podawanego doustnie w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 15.03.2021 r.....	180
Tab. 75. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla semaglutylidu podawanego doustnie w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 15.03.2021 r.....	180
Tab. 76. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla semaglutylidu podawanego doustnie w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 15.03.2021 r. ....	180
Tab. 77. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla semaglutylidu podawanego doustnie w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 15.03.2021 r. ....	181
Tab. 78. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych. ....	183
Tab. 79. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych. ....	183
Tab. 80. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na 15.03.2021 r. ....	184
Tab. 81. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 15.03.2021 r. ....	184
Tab. 82. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> ; dane na dzień 15.03.2021 r. ....	185
Tab. 83. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. ....	187
Tab. 84. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. ....	192
Tab. 85. Inne postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy ( <i>other management</i> ) - analiza podstawowa. ....	197
Tab. 86. Wejściowe wartości użyteczności stanów zdrowotnych w modelu.....	199

## Piśmiennictwo

---

- <sup>1</sup> Ozempic zlecenie 56/2019. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5966-56-2019-zlc> [dostęp 11.03.2021 r.]
- <sup>2</sup> [REDACTED] Semaglutyd podawany doustnie (Rybelsus®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021.
- <sup>3</sup> [REDACTED] Semaglutyd podawany doustnie (Rybelsus®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza kliniczna. Warszawa, 2021.
- <sup>4</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2021 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marzec-2021-r> [dostęp 11.03.2021 r.]
- <sup>5</sup> Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- <sup>6</sup> IMS CORE Diabetes Model. <http://www.core-diabetes.com/login.asp> [dostęp 11.03.2021 r.]
- <sup>7</sup> Brändle M, Herman WH. The CORE Diabetes Model. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1-3.
- <sup>8</sup> Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM. The CORE Diabetes Model: Projecting Long-term Clinical Outcomes, Costs and Costeffectiveness of Interventions in Diabetes Mellitus (Types 1 and 2) to Support Clinical and Reimbursement Decision-making. *Curr Med Res Opin* 2004;20:5-26.
- <sup>9</sup> Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lammert M, Spinaz GA. Validation of the CORE Diabetes Model. *Curr Med Res Opin* 2004;20(Suppl 1):27-40.
- <sup>10</sup> Smith I. New Product Assessment Form. Liraglutide. SMC 2007.
- <sup>11</sup> Rosenstock J1, Allison D2, Birkenfeld AL3,4, Blicher TM5, Deenadayalan S5, Jacobsen JB5, Serusclat P6, Violante R7, Watada H8, Davies M9; PIONEER 3 Investigators. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Apr 16;321(15):1466-1480.
- <sup>12</sup> [REDACTED]
- <sup>13</sup> Zinman B, Aroda 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.
- <sup>14</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf> [dostęp 11.03.2021 r.]
-

<sup>15</sup> Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016 [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf) [dostęp 11.03.2021 r.]

<sup>16</sup> 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](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 11.03.2021 r.]

<sup>17</sup> CEA Victoza. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/080/AW/80\\_AW\\_4350\\_12\\_Victoza\\_liraglutyd\\_AE.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/080/AW/80_AW_4350_12_Victoza_liraglutyd_AE.pdf) [dostęp 11.03.2021 r.]

<sup>18</sup> Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia. Przeciętne dalsze trwania życia w latach 1950-2018. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> [dostęp 11.03.2021 r.]

<sup>19</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Uchwała Nr 14/2020/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2020 r. Dane za wrzesień 2020 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-142020iv,6546.html> [dostęp 01.03.2021 r.]

<sup>20</sup> ATC/DDD Index 2019. WHO. [http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/) [dostęp 01.03.2021 r.]

<sup>21</sup> AWA Victoza. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/080/AWA/80\\_AWA\\_OT\\_4350\\_12\\_Victoza\\_liraglutyd\\_2017%2008%2031.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/080/AWA/80_AWA_OT_4350_12_Victoza_liraglutyd_2017%2008%2031.pdf) [dostęp 12.03.2021 r.]

<sup>22</sup> AWA Trulicity. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/078/AWA/OT.4350.11.2017\\_TRULICITY\\_du\\_laglutidum\\_AWA\\_31.08.2017\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/078/AWA/OT.4350.11.2017_TRULICITY_du_laglutidum_AWA_31.08.2017_BIP.pdf) [dostęp 12.03.2021 r.]

<sup>23</sup> Clarke P, Gray A, Holman N. Estimating Utility Values for Health States of Type 2 Diabetic Patients Using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Dec Mak* 2002;22:340-9.

<sup>24</sup> The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86.

<sup>25</sup> CEA Trulicity. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/078/AW/078\\_AW\\_OT\\_4350\\_11\\_2017\\_Trulicity\\_AE.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/078/AW/078_AW_OT_4350_11_2017_Trulicity_AE.pdf) [dostęp 11.03.2021 r.]

<sup>26</sup> [REDACTED]

<sup>27</sup> ICH Topic E 9 Statistical Principles for Clinical Trials. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf) [dostęp 11.03.2021 r.]

<sup>28</sup> Willis JR, Doan QV, Gleeson M, Haskova Z, Ramulu P, Morse L, et al. Vision-Related Functional Burden of Diabetic Retinopathy Across Severity Levels in the United States. *JAMA Ophthalmology*. 2017;135(9):926-32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5710538/> [dostęp 11.03.2021 r.]

<sup>29</sup> National institute for Health and Care Excellence (NICE). MTA on SGLT2s. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin as monotherapies for treating type 2 diabetes. 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta390/chapter/3-Evidence#cost-effectiveness> [dostęp 11.03.2021 r.]

<sup>30</sup> UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007 Jun;50(6):1140-7.

---

- <sup>31</sup> Beaudet A, Clegg J, Thuresson PO, Lloyd A, McEwan P. Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. *Value Health*. 2014 Jun;17(4):462-70.
- <sup>32</sup> ChPL Rybelsus. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 11.03.2021 r.]
- <sup>33</sup> Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2021). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2021. *Diabetologia Praktyczna*, 2021, 7(1), 1-121.
- <sup>34</sup> 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](https://diabetes.diabetesjournals.org/content/68/Supplement_1/985-P) [dostęp 11.03.2021 r.]
- <sup>35</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa. <http://nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/> [dostęp 11.03.2021 r.].
- <sup>36</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o umowach. <http://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> [dostęp 11.03.2021 r.].
- <sup>37</sup> [REDACTED]
- <sup>38</sup> AWA Lantus. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/144/AWA/144\\_AWA\\_OT\\_4350\\_22\\_Lantus\\_cukrzyca\\_typ2\\_2014.09.01.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/144/AWA/144_AWA_OT_4350_22_Lantus_cukrzyca_typ2_2014.09.01.pdf) [dostęp 11.03.2021r.]
- <sup>39</sup> CEA Levemir. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/176/AW/AW\\_3\\_AE\\_Levemir\\_2014.09.05.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/176/AW/AW_3_AE_Levemir_2014.09.05.pdf) [dostęp 11.03.2021 r.]
- <sup>40</sup> AWA Invokana. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/156/AWA/156\\_AWA\\_OT-4350\\_27\\_INVOKANA\\_\[kanaglifozyzna\]\\_cukrzyca\\_typu\\_2\\_2014.08.29.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/156/AWA/156_AWA_OT-4350_27_INVOKANA_[kanaglifozyzna]_cukrzyca_typu_2_2014.08.29.pdf) [dostęp 11.03.2021 r.]
- <sup>41</sup> 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: 11.03.2021 r.]
- <sup>42</sup> 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: 11.03.2021 r.]
- <sup>43</sup> 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: 11.03.2021 r.]
- <sup>44</sup> Komunikat Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 15 stycznia 2021 r. w sprawie średniorocznego wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych ogółem w 2020 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-2020-r-,50,8.html> [dostęp: 11.03.2021 r.]
- <sup>45</sup> The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. the diabetes control and complications trial research group. *N Engl J Med* 1993 Sep;329(14):977-86.
- <sup>46</sup> UK prospective diabetes study (UKPDS) group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (ukpds 33). *Lancet* 1998;352(9131):837-53.

- <sup>47</sup> Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360(2):129-39.
- <sup>48</sup> ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560-72.
- <sup>49</sup> Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein H, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2545-59.
- <sup>50</sup> ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1575-85.
- <sup>51</sup> Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (additioneurope): a cluster-randomised trial. *Lancet* 2011;378(9786):156-67.
- <sup>52</sup> Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the anglo-scandinavian cardiac outcomes trial-blood pressure lowering arm (ascot-bpla): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9489):895-906.
- <sup>53</sup> Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative atorvastatin diabetes study (cards): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9435):685-96.
- <sup>54</sup> Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med* 2009;169(14):1307-16.
- <sup>55</sup> Holman RR, Paul SK, Bethel A, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(15):1577-89.
- <sup>56</sup> [REDACTED]
- <sup>57</sup> Grant D, Foos V, McEwan P, Palmer J and Lloyd A. Long-Term Validation of the IMS CORE Diabetes Model in Type 1 and Type 2 Diabetes. American Diabetes Association 72nd Scientific Sessions, Philadelphia PA, June 2012 Abstract 1203-P.
- <sup>58</sup> McEwan P, Foos V, Palmer JL, Lamotte M, Lloyd A, Grant D. Validation of the IMS CORE Diabetes Model. *Value Health*. 2014 Sep;17(6):714-24.
- <sup>59</sup> IMS CORE Diabetes Model. <http://www.core-diabetes.com/Index.aspx?Page=About>. [dostęp 11.03.2021 r.]
- <sup>60</sup> Hansen B.B.; Nuho S.; Ali S.N.; Dang-Tan T.; Valentine W.J.; Malkin S.J.P.; Hunt B., Oral semaglutide versus injectable glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a cost of control analysis, *Journal of Medicinal Economics*, 2020, 23, 6, 650-658.
- <sup>61</sup> Levemir® (insulina detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza ekonomiczna. Wersja 2.1. Kraków 2014.  
[http://bipold.ao tm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/176/AW/AW\\_3\\_AE\\_Levemir\\_2014.09.05.pdf](http://bipold.ao tm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/176/AW/AW_3_AE_Levemir_2014.09.05.pdf) [dostęp 11.03.2021 r.]
- <sup>62</sup> Andayani T.M.; Kristina S.A.; Endarti D.; Wahyuni S.T.; Rahmawati A., Health utility score in type 2 diabetes mellitus, *Pharmaceutical Sciences Asia* (2020) 47:3 (246-252).
- <sup>63</sup> 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.



- <sup>64</sup> Borisenko O, Adam D, Funch-Jensen P, Ahmed AR, Zhang R, Colpan Z, Hedenbro J. Bariatric Surgery can Lead to Net Cost Savings to Health Care Systems: Results from a Comprehensive European Decision Analytic Model. *Obes Surg.* 2015 Sep;25(9):1559-68.
- <sup>65</sup> Brennan VK, Mauskopf J, Colosia AD, Copley-Merriman C, Hass B, Palencia R. Utility estimates for patients with Type 2 diabetes mellitus after experiencing a myocardial infarction or stroke: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2015 Feb;15(1):111-23.
- <sup>66</sup> Campbell F, Holmes M, Everson-Hock E, Davis S, Buckley Woods H, Anokye N, Tappenden P, Kaltenthaler E. A systematic review and economic evaluation of exercise referral schemes in primary care: a short report. *Health Technol Assess.* 2015 Jul;19(60):1-110.
- <sup>67</sup> Charokopou M, McEwan P, Lister S, Callan L, Bergenheim K, Tolley K, Postema R, Townsend R, Roudaut M. The cost-effectiveness of dapagliflozin versus sulfonylurea as an add-on to metformin in the treatment of Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2015 Jul;32(7):890-8.
- <sup>68</sup> Ericsson Å, Lundqvist A. Cost Effectiveness of Insulin Degludec Plus Liraglutide (IDegLira) in a Fixed Combination for Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus in Sweden. *Appl Health Econ Health Policy.* 2017 Apr;15(2):237-248.
- <sup>69</sup> Evans M, Wolden M, Gundgaard J, Chubb B, Christensen T. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine for patients with type 2 diabetes treated with basal insulin - from the UK health care cost perspective. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Apr;16(4):366-75.
- <sup>70</sup> Evans M, Chubb B, Gundgaard J. Cost-effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Adults with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther.* 2017 Feb 16. doi: 10.1007/s13300-017-0236-9. [Epub ahead of print]
- <sup>71</sup> Gu S, Wang X, Shi L, Sun Q, Hu X, Gu Y, Sun X, Dong H. Health-related quality of life of type 2 diabetes patients hospitalized for a diabetes-related complication, *Qual Life Res.* 2020 Oct;29(10):2695-2704.
- <sup>72</sup> Guinan K, Beauchemin C, Tremblay J, Chalmers J, Woodward M, Tahir MR, Hamet P, Lachaine J., Economic Evaluation of a New Polygenic Risk Score to Predict Nephropathy in Adult Patients With Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes.* 2021 Mar;45(2):129-136.
- <sup>73</sup> van Haalen HG, Pompen M, Bergenheim K, McEwan P, Townsend R, Roudaut M. Cost effectiveness of adding dapagliflozin to insulin for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the Netherlands. *Clin Drug Investig.* 2014 Feb;34(2):135-46.
- <sup>74</sup> Hayes A, Arima H, Woodward M, Chalmers J, Poulter N, Hamet P, Clarke P. Changes in Quality of Life Associated with Complications of Diabetes: Results from the ADVANCE Study. *Value in Health* 2016;19:36-41.
- <sup>75</sup> Kiadaliri AA, Gerdtham UG, Eliasson B, Carlsson KS. Cost-utility analysis of glucagon-like Peptide-1 agonists compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors or neutral protamine hagedorn Basal insulin as add-on to metformin in type 2 diabetes in Sweden. *Diabetes Ther.* 2014 Dec;5(2):591-607.
- <sup>76</sup> Kolovos S., Finch AP, van der Ploeg HP, van Nassau FA, et al., Five-year cost-effectiveness analysis of the European Fans in Training (EuroFIT) physical activity intervention for men versus no intervention, *International journal of behavioral nutrition and physical activity*, 2020, 17:30.
- <sup>77</sup> Lane S, Lewy AR, Mukherjee J, Sambrook J, Tildesley H. The impact on utilities of differences in body weight among Canadian patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2014 Jul;30(7):1267-73.
- <sup>78</sup> Morales C, de Luis D, de Arellano AR, Ferrario MG, Lizán L. Cost-Effectiveness Analysis of Insulin Detemir Compared to Neutral Protamine Hagedorn (NPH) in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in Spain. *Diabetes Ther.* 2015 Dec;6(4):593-610.
-

- <sup>79</sup> Neumann A, Schoffer O, Norström F, Norberg M, Klug SJ, Lindholm L. Health-related quality of life for pre-diabetic states and type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study in Västerbotten Sweden. *Health Qual Life Outcomes*. 2014 Oct 24;12:150.
- <sup>80</sup> Neuwahl SJ, Zhang P, Chen H, Shao H, Laxy M, Anderson AM, Craven TE, Hoerger TJ. Patient Health Utility Equations for a Type 2 Diabetes Model. *Diabetes Care*. 2021 Feb;44(2):381-389.
- <sup>81</sup> Nguyen-Thi HY, Nguyen NT, Le NDT, Beillat M, Ethgen O. Cost-Effectiveness of Gliclazide-Based Intensive Glucose Control vs. Standard Glucose Control in Type 2 Diabetes Mellitus. An Economic Analysis of the ADVANCE Trial in Vietnam. *Front Public Health*. 2020 Oct 30;8:562023.
- <sup>82</sup> Pan CW, Sun HP, Zhou HJ, Ma Q, Xu Y, Luo N, Wang P. Valuing Health-Related Quality of Life in Type 2 Diabetes Patients in China. *Med Decis Making*. 2016 Feb;36(2):234-41.
- <sup>83</sup> Pérez A, Mezquita Raya P, Ramírez de Arellano A, Briones T, Hunt B, Valentine WJ. Cost-Effectiveness Analysis of Incretin Therapy for Type 2 Diabetes in Spain: 1.8 mg Liraglutide Versus Sitagliptin. *Diabetes Ther*. 2015 Mar;6(1):61-74.
- <sup>84</sup> Reifsnider OS, Kansal AR, Franke J, Lee J, George JT, Brueckmann M, Kaspers S, Brand SB, Ustyugova A, Linden S, Stargardter M, Hau N. Cost-effectiveness of empagliflozin in the UK in an EMPA-REG OUTCOME subgroup with type 2 diabetes and heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020 Sep 10;7(6):3910-8.
- <sup>85</sup> Srisubat A, Sriratanaban J, Ngamkiatphaisan S, Tungsanga K. Cost-effectiveness of annual microalbuminuria screening in Thai diabetics. *Asian Biomedicine* 2014;8(3):371-9.
- <sup>86</sup> Steen Carlsson K, Persson U. Cost-effectiveness of add-on treatments to metformin in a Swedish setting: liraglutide vs sulphonylurea or sitagliptin. *J Med Econ*. 2014 Sep;17(9):658-69.
- <sup>87</sup> Tao L, Wilson EC, Wareham NJ, Sandbaek A, Rutten GE, Lauritzen T, Khunti K, Davies MJ, Borch-Johnsen K, Griffin SJ, Simmons RK. Cost-effectiveness of intensive multifactorial treatment compared with routine care for individuals with screen-detected Type 2 diabetes: analysis of the ADDITION-UK cluster-randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2015 Jul;32(7):907-19.
- <sup>88</sup> Valentine WJ, Curtis BH, Pollock RF, Van Brunt K, Paczkowski R, Brändle M, Boye KS, Kendall DM. Is the current standard of care leading to cost-effective outcomes for patients with type 2 diabetes requiring insulin? A long-term health economic analysis for the UK. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Jul;109(1):95-103.
- <sup>89</sup> Viriato D, Calado F, Gruenberger JB, Ong SH, Carvalho D, Silva-Nunes J, Johal S, Viana R. Cost-effectiveness of metformin plus vildagliptin compared with metformin plus sulphonylurea for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: a Portuguese healthcare system perspective. *J Med Econ*. 2014 Jul;17(7):499-507.
- <sup>90</sup> Wu B, Zhang S, Lin H1, Mou S. Prevention of renal failure in Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. *J Diabetes Investig*. 2017 Mar 10. doi: 10.1111/jdi.12653. [Epub ahead of print]
- <sup>91</sup> Bidonde J, Fagerlund BC, Frønsdal KB, Lund UH, Robberstad B. FreeStyle Libre Flash Glucose Self-Monitoring System: A Single-Technology Assessment [Internet]. 2017 Aug. Report from the Norwegian Institute of Public Health No. 2017-07. NIPH Systematic Reviews.
- <sup>92</sup> Bilir SP, Hellmund R, Wehler E, Li H, Munakata J, Lamotte M. The Cost-effectiveness of a Flash Glucose Monitoring System for Management of Patients with Type 2 Diabetes Receiving Intensive Insulin Treatment in Sweden. *Eur Endocrinol*. 2018 Sep;14(2):80-85.
- <sup>93</sup> Briggs AH, Bhatt DL, Scirica BM, Raz I, Johnston KM, Szabo SM, Bergenheim K, Mukherjee J, Hirshberg B, Mosenzon O. Health-related quality-of-life implications of cardiovascular events in individuals with type 2 diabetes mellitus: A subanalysis from the Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes

Recorded in Patients with Diabetes Mellitus (SAVOR)-TIM 53 trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Aug;130:24-33.

<sup>94</sup> Cvetanović G, Stojiljković M, Miljković M. Estimation of the influence of hypoglycemia and body mass index on health-related quality of life, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Vojnosanit Pregl* 2017; 74(9): 831-839.

<sup>95</sup> Dempsey M, Mocarski M, Langer J, Hunt B. Ideglira is Associated With Improved Short-Term Clinical Outcomes and Cost Savings Compared with Insulin Glargine U100 Plus Insulin Aspart in the U.S. *Endocr Pract.* 2018 Sep;24(9):796-804.

<sup>96</sup> Drummond R, Malkin S, Du Preez M, Lee XY, Hunt B. The management of type 2 diabetes with fixed-ratio combination insulin degludec/liraglutide (IDegLira) versus basal-bolus therapy (insulin glargine U100 plus insulin aspart): A short-term cost-effectiveness analysis in the UK setting. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Oct;20(10):2371-2378.

<sup>97</sup> Ericsson Å, Glah D, Lorenzi M, Jansen JP, Fridhammar A. Cost-effectiveness of liraglutide versus lixisenatide as add-on therapies to basal insulin in type 2 diabetes. *PLoS One.* 2018 Feb 6;13(2):e0191953.

<sup>98</sup> Gu S, Wang X, Qiao Q, Gao W, Wang J, Dong H. Cost-effectiveness of exenatide twice daily vs insulin glargine as add-on therapy to oral antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes in China. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Dec;19(12):1688-1697.

<sup>99</sup> Jendle J, Sandberg A, Buchs S, Swinburn P, Hadi M, Levin LÅ. A utility valuation study assessing the impact of postprandial glucose control on quality of life of individuals with type 1 or type 2 diabetes. *J Patient Rep Outcomes.* 2017;2(1):20.

<sup>100</sup> Lalić N, Russel-Szymczyk M, Culic M, Tikkanen CK, Chubb B. Cost-Effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine U100 in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in Serbia. *Diabetes Ther.* 2018 Jun;9(3):1201-1216.

<sup>101</sup> Lin YJ, Wang CY, Cheng SW, Ko Y. Patient preferences for diabetes-related complications in Taiwan. *Curr Med Res Opin.* 2018 May 25:1-7.

<sup>102</sup> Kuo S, Yang CT, Chen HY, Ou HT. Valuing health states of people with type 2 diabetes: Analyses of the nationwide representative linked databases. *J Diabetes Investig.* 2021 Feb 4.

<sup>103</sup> Nauck MA, Buse JB, Mann JFE, Pocock S, Bosch-Traberg H, Frimer-Larsen H, Ye Q, Gray A; LEADER Publication Committee for the LEADER Trial Investigators. Health-related quality of life in people with type 2 diabetes participating in the LEADER trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Sep 27. doi: 10.1111/dom.13547. [Epub ahead of print]

<sup>104</sup> Nguyen HV, Finkelstein EA, Mital S, Gardner DS. Incremental cost-effectiveness of algorithm-driven genetic testing versus no testing for Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) in Singapore. *J Med Genet.* 2017 Nov;54(11):747-753.

<sup>105</sup> Nguyen E, Coleman CI, Kohn CG, Weeda ER. Ranolazine in patients with type 2 diabetes and chronic angina: A cost-effectiveness analysis and assessment of health-related quality-of-life. *Int J Cardiol.* 2018 Dec 15;273:34-38.

<sup>106</sup> Pollock RF, Chubb B, Valentine WJ, Heller S. Evaluating the cost-effectiveness of insulin detemir versus neutral protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes in the UK using a short-term modeling approach. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2018 May 16;11:217-226.

<sup>107</sup> Riandini T, Wee HL, Khoo EYH, Tai BC, Wang W, Koh GCH, Tai ES, Tavintharan S, Chandran K, Hwang SW, Venkataraman K. Functional status mediates the association between peripheral

neuropathy and health-related quality of life in individuals with diabetes. *Acta Diabetol.* 2018 Feb;55(2):155-164.

<sup>108</sup> Shafie AA, Ng CH, Thanimalai S, Haron N, Manocha AB. Estimating the utility value of hypoglycaemia according to severity and frequency using the visual analogue scale (VAS) and time trade-off (TTO) survey. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders.* <https://doi.org/10.1007/s40200-018-0369-z>

<sup>109</sup> Shah D, Risebrough NA, Perdrizet J, Iyer NN, Gamble C, Dang-Tan T. Cost-effectiveness and budget impact of liraglutide in type 2 diabetes patients with elevated cardiovascular risk: a US-managed care perspective. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2018 Nov 14;10:791-803.

<sup>110</sup> Thomas C, Sadler S, Breeze P, Squires H, Gillett M, Brennan A. Assessing the potential return on investment of the proposed UK NHS diabetes prevention programme in different population subgroups: an economic evaluation. *BMJ Open.* 2017 Aug 21;7(8):e014953.

<sup>111</sup> Wu B, Wan X, Ma J. Cost-effectiveness of prevention and management of diabetic foot ulcer and amputation in a health resource-limited setting. *J Diabetes.* 2018 Apr;10(4):320-327.

<sup>112</sup> Wu B, Zhang S, Lin H, Mou S. Prevention of renal failure in Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A cost-effectiveness analysis. *J Diabetes Investig.* 2018 Jan;9(1):152-161.

<sup>113</sup> 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.

<sup>114</sup> 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.

<sup>115</sup> 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.

<sup>116</sup> 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.

<sup>117</sup> 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, *Diabetic Medicine* (2019) 36:11 (1494-1502).

<sup>118</sup> Lau E., Salem A., Chan J. C. N., So W. Y., Kong A., Lamotte M., Luk A., Insulin glargine compared to neutral protamine Hagedorn (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.

<sup>119</sup> Laxy M, Becker J, Kähm K, Holle R, Peters A, Thorand B, Schwettmann L, Karl FM, Utility Decrements Associated With Diabetes and Related Complications: Estimates From a Population-Based Study in Germany, *Value Health.* 2021 Feb;24(2):274-280.

<sup>120</sup> 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.

<sup>121</sup> Nauck MA, Buse JB, Mann JFE, Pocock S, Bosch-Traberg H, Frimer-Larsen H, Ye Q, Gray A; LEADER Publication Committee for the LEADER Trial Investigators, Health-related quality of life in people with type 2 diabetes participating in the LEADER trial, *Diabetes Obes Metab.* 2019 Mar;21(3):525-532.

<sup>122</sup> 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.

<sup>123</sup> 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.

<sup>124</sup> 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.

<sup>125</sup> 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.

<sup>126</sup> 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<sup>2</sup>: a Multi-Center Study with a 4-Year Follow-Up of Surgical Cohort, *Obes Surg.* 2019 Dec;29(12):3978-3986.

<sup>127</sup> van der Linden N, Van Olst S, Nekeman S, Uyl-de Groot CA, The cost-effectiveness of dapagliflozin compared to DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus in the Netherlands, *Diabet Med.* 2020 Aug 3:e14371.

<sup>128</sup> Willis M, Nilsson A, Kellerborg K, Ball P, Roe R, Traina S, Beale R, Newell I, Cost-Effectiveness of Canagliflozin Added to Standard of Care for Treating Diabetic Kidney Disease (DKD) in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in England: Estimates Using the CREDEM-DKD Model, *Diabetes Ther.* 2021 Jan;12(1):313-328

<sup>129</sup> Wu B, Shi L, Cost-utility of ticagrelor plus aspirin in diabetic patients with stable coronary artery disease, *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020 Jul 9:pvaa082.

<sup>130</sup> 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 Jul;21(5):729-743.

<sup>131</sup> 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.

<sup>132</sup> 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.

<sup>133</sup> Bagust A., Beale S.: Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Econ* 2005;14:217-30.

<sup>134</sup> Wasserfallen JB, Halabi G, Saudan P, Perneger T, Feldman HI, Martin PY, et al. Quality of life on chronic dialysis: comparison between haemodialysis and peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004 Jun;19(6):1594-9.

<sup>135</sup> Kiberd BA, Jindal KK. Screening to prevent renal failure in insulin dependent diabetic patients: an economic evaluation. *BMJ.* 1995 Dec 16;311(7020):1595-9.

<sup>136</sup> Fenwick EK, Xie J, Ratcliffe J, Pesudovs K, Finger RP, Wong TY, Lamoureux EL. The impact of diabetic retinopathy and diabetic macular edema on health-related quality of life in type 1 and type 2 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Feb 13;53(2):677-84.

<sup>137</sup> Lee WU, Song KH, Noh JH, Choi YJ, Jo MW. Health-related quality of life using the EuroQol 5D questionnaire in Korean patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci.* 2012 Mar;27(3):255-60.

<sup>138</sup> Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, Sharplin P, Lammert M, McEwan P. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1523-34.

<sup>139</sup> Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WMP20200001009/O/M20201009.pdf> [dostęp 11.03.2021 r.]

<sup>140</sup> Komunikat Prezesa AOTMiT w/s obowiązującej od dnia 30 października 2020 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologii-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-30-pazdziernika-2020-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jak/> [dostęp: 11.03.2021 r.]

<sup>141</sup> Nuhoho S., Gupta J., Hansen B. B., Fletcher-Louis M., Dang-Tan T., Paine A., Orally Administered Semaglutide Versus GLP-1 RAs in Patients with Type 2 Diabetes Previously Receiving 1-2 Oral Antidiabetics: Systematic Review and Network Meta-Analysis, *Diabetes Therapy*, 2019, 10(6), 2183-2199.

<sup>142</sup> IQVIA CORE Diabetes Model Version 9.5. <https://www.core-diabetes.com/Index.aspx?Page=News#n1> [dostęp 11.03.2021 r.]

<sup>143</sup> Pieber TR, Bode B, Mertens A, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial [published correction appears in *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Sep;7(9):e21]. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(7):528-539.

<sup>144</sup> World Health Organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> [dostęp 11.03.2021 r.].

<sup>145</sup> WHO 2009. The current status of the tobacco epidemic in Poland. [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0006/68064/E92470.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/68064/E92470.pdf) [dostęp 11.03.2021 r.]

<sup>146</sup> Ciecierski CC, Cherukupalli R, Weresa MA. The Economics of Tobacco and Tobacco Taxation in Poland. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2011. [https://www.tobaccofreekids.org/assets/global/pdfs/en/Poland\\_tobacco\\_taxes\\_report\\_en.pdf](https://www.tobaccofreekids.org/assets/global/pdfs/en/Poland_tobacco_taxes_report_en.pdf) [dostęp 11.03.2021 r.]

<sup>147</sup> The Tobacco Atlas 2016. <https://tobaccoatlas.org/topic/consumption/> [dostęp 11.03.2021 r.]

<sup>148</sup> WHO Poland 2010. [https://www.who.int/substance\\_abuse/publications/global\\_alcohol\\_report/profiles/pol.pdf?ua=1](https://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/profiles/pol.pdf?ua=1) [dostęp 11.03.2021 r.]

<sup>149</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/search-filters/> [dostęp 11.03.2021 r.]