

Trulicity (dulaglutyd) w leczeniu dorosłych
pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim
ryzykiem sercowo-naczyniowym

Analiza kosztów-użyteczności

Warszawa, 2024

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Eli Lilly Polska Sp.z.o.o., ul. Żwirki i Wigury 18A,
02-092 Warszawa

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Wprowadzenie	7
1.1 Cel analizy.....	7
1.2 Komparatory	7
1.3 Populacja	7
1.4 Typ analizy ekonomicznej	8
1.5 Perspektywa	8
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	8
1.7 Cena przedmiotowej technologii.....	9
1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka	11
1.9 Ustalanie ceny progowej	11
2 Metodyka analizy	12
2.1 Opis modelu	12
2.2 Parametry kliniczne.....	19
2.2.1 Populacja	19
2.2.2 Wyniki badania	20
2.2.3 Parametry fizjologiczne.....	22
2.2.4 Wyniki zdrowotne.....	23
2.3 Użyteczności	27
2.4 Koszty	29
2.4.1 Koszty terapii.....	29
2.4.2 Koszty leczenia powikłań	33
2.4.3 Inne postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy	34
2.5 Zakres analizy wrażliwości	37
2.5.1 Deterministyczne analizy wrażliwości	37
2.5.2 Probabilistyczne analizy wrażliwości.....	37
3 Wyniki	38
■ [redacted]	38
■ [redacted]	38
■ [redacted]	42
■ [redacted]	46
■ [redacted]	46
■ [redacted]	50
4 Ograniczenia	55
5 Dyskusja.....	56

6	Wnioski końcowe	58
7	Aneks 1. Charakterystyka populacji	59
8	Aneks 2. Zużycie pasków i lancet	61
9	Aneks 3. Przegląd użyteczności	62
9.1	Metodyka przeglądu.....	62
9.2	Wyniki przeglądu	64
10	Aneks 4. Przegląd analiz ekonomicznych	65
10.1	Metodyka przeglądu.....	65
10.2	Wyniki przeglądu	66
	Spis rysunków.....	69
	Spis tabel	70
	Bibliografia	72

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CZN	cena zbytu netto
DDD	dobowa dawka leku zdefiniowana przez Światową Organizację Zdrowia (ang. <i>defined daily dose</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
MACE	poważne zdarzenia niepożądane dotyczącego układu sercowo-naczyniowego (ang. <i>major adverse cardiovascular events</i>)
n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PLN	polski złoty
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risks</i>)
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowania dulaglutytu (Trulicity) w cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,0\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Do oszacowania inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności wykorzystano dane dotyczące z badania REWIND, przeprowadzonego w populacji chorych z cukrzycą typu 2 i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Metoda

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności. Modelowania przeprowadzono w oparciu o wyniki badania REWIND przy użyciu modelu IQVIA *Core Diabetes*. Model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych związanych z kosztami leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce i porównywanymi strategiami terapeutycznymi. Oszacowano i wprowadzono polskie dane kosztowe, zweryfikowano założenia i strukturę modelu w polskich warunkach klinicznych i przeprowadzono interpretację otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności.

Analizę wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjenta). W modelu założono 40-letni horyzont czasowy (de facto odpowiadający horyzontowi dożywotniemu). W ramach analizy wrażliwości testowano 20-letni horyzont czasowy.

Wnioskodawca wnosi o rozszerzenie wskazania dla produktu leczniczego – dulaglutyd, który obecnie jest refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej pt. „252.0, Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP 1” w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5$ %, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Założono, iż po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej lek pozostanie w dotychczasowej grupie limitowej, przy odpłatności dla pacjenta na poziomie 30%.

Wyniki

[Redacted content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

Wnioski

[Redacted text block under the 'Wnioski' section]

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowania dulaglutyny (Trulicity) w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,0%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym 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.

1.2 Komparatory

Analiza porównuje dodanie dulaglutyny w dawce 1,5 mg z ramieniem standardowej opieki w leczeniu cukrzycy (placebo). Po zmianie leczenia wszyscy pacjenci otrzymują insulinę jako kolejną linię terapii (bez dodatkowej skuteczności).

1.3 Populacja

Populację wnioskowaną stanowią dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,0%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym 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.

Do oszacowania współczynnika kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności w poszczególnych ścieżkach terapeutycznych wykorzystano dane dotyczące skuteczności klinicznej z badania REWIND, przeprowadzonego w populacji chorych z cukrzycą typu 2 i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Populacja w badaniu obejmowała szerszą grupę pacjentów niż objęta we wniosku, do badania włączano pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej leczenia lekami przeciwwglukemicznymi lub pacjentów stosujących przez co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania 1 lub 2 doustne leki obniżające stężenie glukozy z lub bez insuliny bazalnej. Wśród wszystkich włączonych do badania pacjentów, 49,8% przyjmowało jeden doustny lek przeciwwglukemiczny, a 39,3% przyjmowało

dwa doustne leki przeciwwłóknikemiczne. Insulinę stosowało 24,2% pacjentów [Gerstein 2017]. Mając na uwadze kryteria włączenia do badania, tj. w zależności od wieku pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową lub ryzykiem sercowo naczyniowym (obejmującym m.in. wskazane również w kryteriach wskazania refundacyjnego, dyslipidemię, nadciśnienie, palenie tytoniu) w populacji włączonej do badania REWIND można założyć, że populacja jest zbliżona do wnioskowanej, a uzyskane w badaniu wyniki mogą być odniesione do wnioskowanej populacji.

1.4 Typ analizy ekonomicznej

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności. Wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Dodatkowo dla analizy podstawowej zaprezentowano wyniki dla kosztu dodatkowego roku życia (PLN/LYG) - analiza kosztów-efektywności. Modelowania przeprowadzono w oparciu o wyniki badania REWIND przy użyciu modelu *IQVIA Core Diabetes*.

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

Model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych związanych z kosztami leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce i porównywanymi strategiami terapeutycznymi.

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, weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych i interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności.

Core Diabetes Model był wykorzystany do oceny ekonomicznych konsekwencji stosowania m.in. liraglutylu, insuliny glargine, insuliny detemir i kanagliflozyny, semaglutylu, dulaglutylu (poprzedni wniosek refundacyjny) i był wielokrotnie weryfikowany przez analityków AOTMiT na przestrzeni ostatnich lat.

1.5 Perspektywa

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2023] wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjenta).

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

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.

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

Średni wiek chorych w momencie wejścia do modelu wynosił 66,20 roku (na podstawie charakterystyki chorych w badaniu REWIND). W związku z powyższym 40-letni horyzont czasowy uznano za wystarczający w celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych (horyzont odpowiadający horyzontowi dożywania).

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.

Jako bieżącą (przypadającą na początek analizowanego okresu, oznaczany $t = 0$) wartość (PV, ang. *present value*) kosztu c_T poniesionego w momencie T przy stopie dyskontowania r (np. $r = 5\%$) przyjęto

$$PV = c_T \times (1 + r)^{-T}. \quad (1)$$

Analogiczny wzór zastosowano do efektów i do innych stóp dyskontowych.

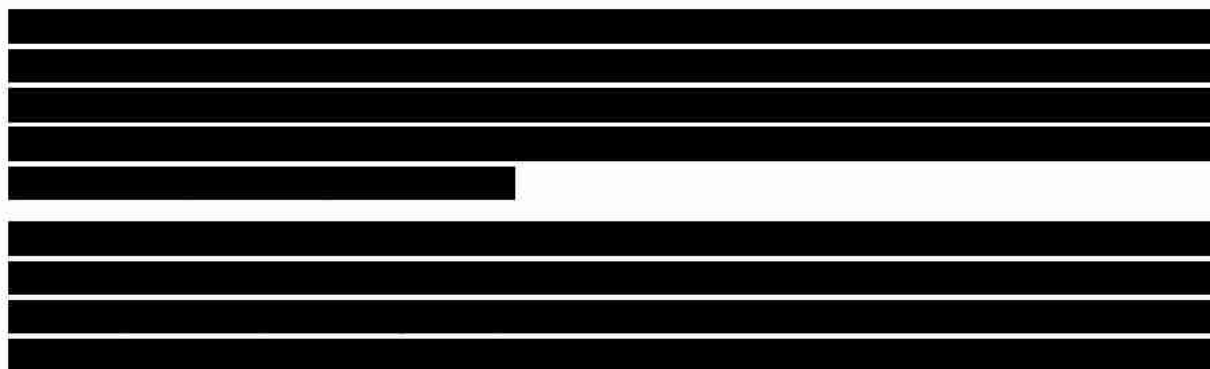
Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ: „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych”.

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

1.7 Cena przedmiotowej technologii



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

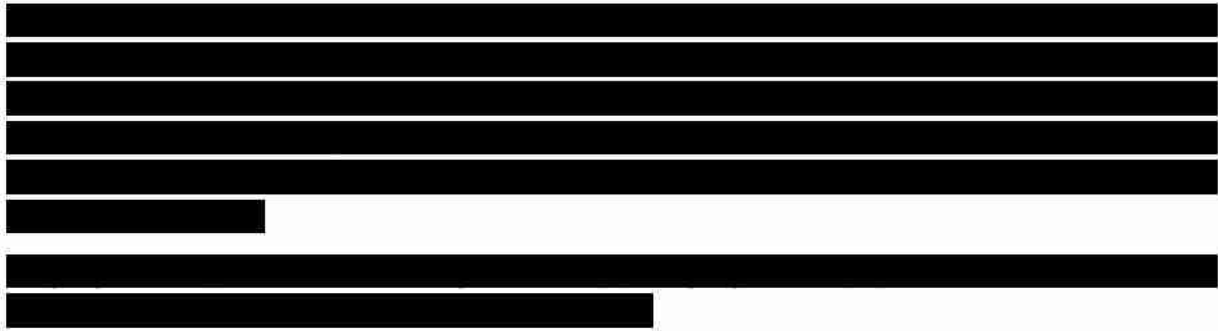
[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka



1.9 Ustalanie ceny progowej

Cena progowa jest ceną zbytu netto, która prowadzi do takiego kosztu leczenia, który zrównuje inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*, ICUR) z obowiązującym progiem. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 190 380 PLN/QALY (3 x 63 460 PLN) [Obwieszczenie Prezesa GUS 2023].

2 Metodyka analizy

2.1 Opis modelu

Celem analizy było oszacowanie kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowania dulaglutynu w porównaniu z placebo (standardowe leczenie cukrzycy) u pacjentów z cukrzycą typu 2 poprzez włączenie populacji z badania REWIND przy użyciu modelu *IQVIA Core Diabetes Model*.

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

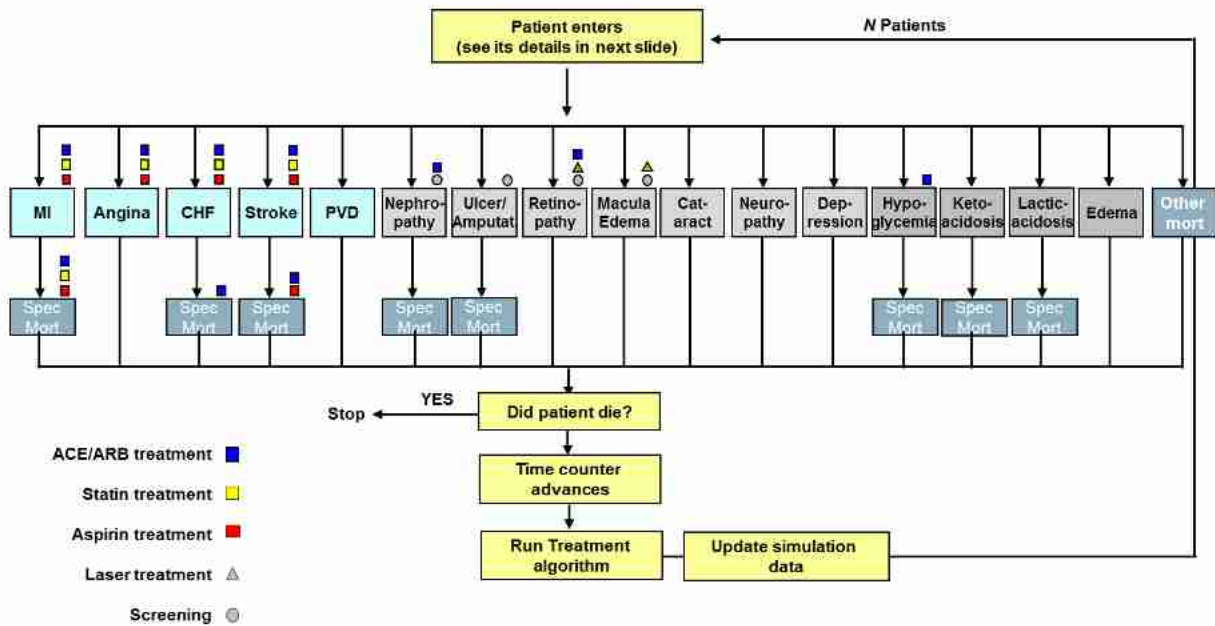
Model ekonomiczny *IMS CORE Diabetes* symulujący wyniki kliniczne i koszty w populacji chorych z cukrzycą, jest dostępny za pośrednictwem Internetu. Model umożliwia ocenę stosowania terapii lekowych, stylu życia, programów zdrowotnych, wyrobów medycznych i interwencji chirurgicznych. Jest także jednym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

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

Model jest regularnie aktualizowany w celu odzwierciedlenia najnowszych postępów w dziedzinie cukrzycy. Z każdą aktualizacją do modelu wprowadzane są dodatkowe funkcjonalności i usprawnienia. 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 nowsze wersje. Z uwagi na zmiany w zakresie konstrukcji modelu, przeprowadzenie analiz na wersji 9.0 pozwala zachować spójność z wcześniejszym wnioskiem refundacyjnym dla dulaglutynu.

Na Rys. 1. przedstawiono ścieżki leczenia dostępne w modelu CORE.

Rys. 1. Ścieżka leczenia i submodele w CDM.



Parametry wejściowe modelu obejmują:

- dane demograficzne chorych i podstawowe czynniki ryzyka;
- efekty kliniczne;
- koszty leczenia;
- ryzyko zgonu;
- koszty leczenia powikłań;
- koszty innych leków i badań laboratoryjnych;
- prawdopodobieństwa przejścia lub częstości zdarzeń dla danych powikłań;
- ryzyko względne dla efektu terapeutycznego w zakresie powikłań, czasu do niepowodzenia leczenia lub zmiany leczenia.

Dane wyjściowe modelu to:

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

W modelu mogą być uwzględnione zarówno koszty bezpośrednie, jak i pośrednie, co umożliwia modelowanie z perspektywy opieki zdrowotnej oraz z perspektywy społecznej.



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

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

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

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

- dane epidemiologiczne kohorty;
- dane kliniczne;
- dane dotyczące stosowanych opcji terapeutycznych;

- dane ekonomiczne.

2.1.1.1 Dane epidemiologiczne kohorty (*cohort*)

W bazie danych dotyczących kohorty, pacjent jest określany pod względem czynników demograficznych, jak: wiek, płeć, czas trwania cukrzycy, grupa etniczna, czynniki ryzyka i wcześniejsze powikłania.

wyjściowych czynników ryzyka, jak:

- poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c);
- ciśnienie krwi;
- wskaźnik masy ciała (BMI);
- poziom lipidów;
- status palenia papierosów i spożywania alkoholu;

a także wyjściowych powikłań.

Do powikłań uwzględnionych w ramach charakterystyki kohorty pacjentów należą:

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

2.1.1.2 Dane ekonomiczne (*economics*)

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

- stopa dyskontowa;
- koszty leczenia powikłań:
 - koszty postępowania z pacjentem;

- koszty powikłań sercowo-naczyniowych;
 - koszty powikłań związanych z nerkami;
 - koszty ostrych powikłań;
 - koszty powikłań związanych z narządem wzroku;
 - koszty neuropatii, owrzodzenia, amputacji.
- użyteczności stanów zdrowia;

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

2.1.1.3 Dane kliniczne (*treatment*)

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

2.1.1.4 Dane dotyczące stosowanych opcji terapeutycznych (*treatment algorithm*)

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

2.1.1.5 Koszty leczenia (*treatment cost group*)

Koszty 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).

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

Inne postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy (tzw. *other management*) wraz z leczeniem towarzyszącym obejmuje m.in. odsetki pacjentów poddawanych programom prewencyjnym, parametry dokładności testów diagnostycznych – czułość, swoistość – stosowanych z związku z powikłaniami cukrzycy. Dane dotyczące innego postępowania medycznego przyjęto m.in. w oparciu o badania EUROASPIRE II Study Group, Kotseva 2009.

2.1.1.7 Parametry kliniczne (*clinical*)

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

2.1.1.8 Baza danych wyjściowych (*bootstrap simulations*)

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

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

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

2.1.1.9 Procesor

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

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

symulacji. Progresa jednego lub większej ilości powikłań wpływa na prawdopodobieństwo przejść w submodelach.

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

2.1.1.10 Submodele

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

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

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

2.1.1.11 Walidacja modelu wewnętrzna i zewnętrzna

Model został starannie zweryfikowany zarówno poprzez walidację zewnętrzną (np. udział w *the Mount Hood Challenge*), jak i wewnętrzną (aktualizacja i przegląd). Od pierwszej publikacji i walidacji CDM przeprowadzonej w 2004 r. wprowadzono kilka istotnych aktualizacji modelu w odpowiedzi na zmieniające się zbiory danych i informacje zwrotne zarówno od recenzentów, jak i organów HTA. Aktualna wersja modelu (v9.0) pozwala na włączenie danych na poziomie pacjenta i zawiera zaktualizowane domyślne wartości kliniczne.

Weryfikację przeprowadzono od razu po stworzeniu modelu. Etapy obejmowały przegląd strukturalny, walidację przewidywań modelu w stosunku do bazowych źródeł danych oraz zewnętrzną walidację możliwości modelu do przewidywania wyników obserwowanych

w innych badaniach. Walidacja została wykonana w sposób usystematyzowany i opublikowana w recenzowanym czasopiśmie [Palmera 2004, Palmer 2018, Palmer 2004 b, McEwan 2014]

Walidację potwierdzono poprzez uczestnictwo w *The Mount Hood challenges*, przygotowanym przez międzynarodową grupę badaczy zajmujących się opracowywaniem modeli symulacyjnych do oceny ekonomicznej zdrowia w cukrzycy.

2.2 Parametry kliniczne

Model parametryzowano na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego REWIND, odnalezione w ramach przeglądu systematycznego [AKL Trulicity]. W rozdz. 2.2.1 przedstawiono opis populacji przyjętej w modelu.

[REDACTED]

2.2.1 Populacja

W badaniu REWIND wzięło udział 9901 pacjentów z cukrzycą typu 2 i zdiagnozowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub czynnikami ryzyka wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej (średni wiek pacjentów 66,2 lat; mediana HbA1c 7,3%; 46,3% włączonej populacji stanowiły kobiety) losowo przydzielonych do grupy otrzymującej dulaglutyd (n=4949) lub placebo (n=4952). Mediana czasu obserwacji wynosiła 5,4 roku. Dokładne dane dotyczące charakterystyki i powikłań sercowo-naczyniowych dla populacji chorych z badania REWIND przedstawiono w rozdz. 7.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

2.2.3 Parametry fizjologiczne

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]

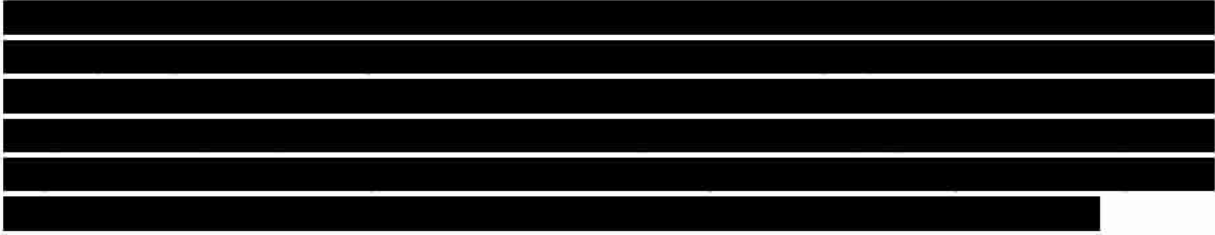
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted header bar]

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

[Redacted footer bar]

[Redacted text]

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

2.3 Użyteczności

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

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

- oparcie się na źródłach wtórnych;
- przeprowadzenie samodzielnie pierwotnego badania użyteczności stanów zdrowia.

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

2.4 Koszty

2.4.1 Koszty terapii

Koszty występujące w modelu wyznaczono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

W perspektywie analizy uwzględniono tylko koszty bezpośrednie. Obejmowały one koszty leczenia pacjentów zarówno w przypadku choroby przewlekłej, jak i epizodów jej zaostrzenia oraz koszty związane z leczeniem powikłań związanych z cukrzycą typu 2. Roczny koszt w ramieniu interwencji obejmował koszt dulaglutydu 1,5 mg/tydzień oraz koszt innych jednocześnie stosowanych leków przeciwcukrzycowych, podczas gdy roczny koszt ramienia porównawczego obejmował tylko koszt innych leków przeciwcukrzycowych.

Założono, że czas do intensyfikacji terapii wynosi pięć lat na podstawie mediany czasu trwania leczenia w badaniu REWIND. Po początkowym leczeniu wszyscy pacjenci przechodzą na intensyfikację terapii insuliną (40 IU/dzień) bez dodatkowej skuteczności dla tego leczenia.

Koszty insulin bazalnych (na podstawie badania klinicznego dla REWIND wybrano glargine oraz degludec) przyjęto w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. na dzień 1 lipca 2024 r., jako średnią ważoną udziałem poszczególnych opakowań oszacowanym w oparciu o liczbę sprzedanych opakowań w okresie styczeń-kwiecień 2024 r. [NFZ 2024].

Zużycie pasków i lancetów wykorzystywanych w celu badania glukozy we krwi przyjęto w oparciu o średnie zużycie wskazane w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2021 roku. Koszt pasków przyjęto zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. na dzień 1 lipca 2024 r., jako średnią ważoną udziałem poszczególnych opakowań oszacowanym w oparciu o liczbę sprzedanych opakowań w okresie styczeń-kwiecień 2024 r. [NFZ 2024] oraz na podstawie danych z apteki internetowej <https://www.drogeria.centrumlekow.com/>.

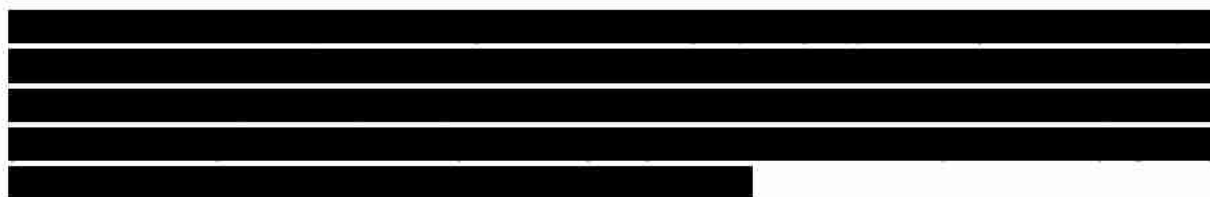
Koszt lancetów (wykorzystywanych w celu badania glukozy we krwi) i igieł (stosowanych w celu podania insuliny oszacowano na podstawie danych z apteki internetowej <http://diabetyk24.pl/>.

Dla terapii insuliną przyjęto 3 podania w ciągu dnia (21 igieł na tydzień). Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2021 r. w przypadku chorych leczonych stałymi dawkami insuliny zalecane są 1-2 pomiary glikemii codziennie, raz w tygodniu skrócony profil glikemii (4 pomiary) oraz raz w miesiącu pełny profil glikemii. Chorzy stosujący analogi GLP-1 oraz doustne leki przeciw cukrzycowe pomiary glikemii wykonują raz dziennie codziennie (o różnych porach dnia) oraz dodatkowo raz w tygodniu skrócony profil glikemii (por. Tab. 11.). Oszacowane zużycie pasków i lancet wg stosowanego leczenia przedstawiono w rozdz. 8.

Tab. 11. Zalecana częstość samokontroli glikemii wg wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.

Sposób leczenia cukrzycy	Częstość pomiarów glikemii przy prowadzeniu samokontroli
Wielokrotne (tj. co najmniej 3 × dziennie) wstrzyknięcia insuliny, Intensywna funkcjonalna insulinoterapia	Wielokrotne (tj. co najmniej 4 × dziennie; optymalnie nie mniej niż 8 × dziennie) pomiary w ciągu doby według ustalonych zasad leczenia oraz potrzeb pacjenta.
Chorzy stosujący doustne leki przeciw cukrzycowe i/lub analogi GLP	Raz w tygodniu skrócony profil glikemii (na czczo i po głównych posiłkach), codziennie 1 badanie o różnych porach dnia.
Chorzy na cukrzycę typu 2 leczeni stałymi dawkami insuliny	Codziennie 1-2 pomiary glikemii+ 4-punktowy skrócony profil glikemii raz w tygodniu + 7-punktowy profil glikemii raz w miesiącu.

Źródło: PTD 2021





W Tab. 12. przedstawiono koszt leków przeciwcukrzycowych i igieł oraz pasków i lancetów do oznaczania stężenia glukozy we krwi wykorzystanych w niniejszej analizie.

Tab. 12. Koszt leków przeciwcukrzycowych i igieł oraz pasków i lancetów do oznaczania stężenia glukozy we krwi wykorzystanych w niniejszej analizie (PLN).

Substancja	Dawka	Koszt NFZ, DDD PLN/mg/IU/szt	Koszt NFZ i pacjenta, DDD PLN/mg/IU/szt	Koszt NFZ, PLN/rok	Koszt NFZ i pacjenta, PLN/rok
██████	██████	████	████	████	████
██████	██████	████	████	████	████
metformina	2000 mg	0,39	0,74	142,96	269,70
Pochodne sulfonylomocznika [#]	—	0,21	0,46	76,52	168,86
Insulina bazalna [§]	40 IU	2,89	4,83	1056,50	1764,32
Sitagliptyna	100 mg	0,74	1,27	271,35	463,44
Paski					
dulaglutyd	9,8/tydzień	0,55	0,79	280,22	402,53
insulina	35/tydzień	0,55	0,79	1 000,79	1 437,62
lancety					
dulaglutyd	9,8/tydzień	0,00	0,22	0,00	113,78
insulina	35/tydzień	0,00	0,22	0,00	406,34
igły					
Dulaglutyd*	-	-	0,00	0,00	0,00
insulina	21/tydzień	0,00	0,60	0,00	656,35

* wstrzykiwacz półautomatyczny, nie wymaga stosowania igły.

[#]Średni ważony koszt za Glimepiridum, Gliclazidum oraz Glipizidum.

[§]Średni koszt za insulinę Glargine oraz Degludec.

DDD – dawka dobowo definiowana (ang. *Daily Defined Dose*);

2.4.2 Koszty leczenia powikłań

Koszty leczenia powikłań cukrzycowych i pozostałe koszty uwzględnione w modelu ekonomicznym oszacowano na podstawie kosztów uwzględnionych w analizie ekonomicznej w poprzednim wniosku refundacyjnym dla dulaglutylu [Trulicity 2021]. Biorąc pod uwagę inflację cen od 2020 r., w niniejszej analizie przyjęto koszty leczenia powikłań cukrzycowych zwiększone o współczynniki inflacji w kolejnych latach (2021 - 2023; na podstawie danych GUS w kategorii Zdrowie) [GUS online].

W Tab. 13. zebrano koszty leczenia powikłań cukrzycowych i pozostałe koszty, po uwzględnieniu rocznych wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego [GUS online].

Tab. 13. Łączny koszt leczenia powikłań cukrzycowych.

Kategoria kosztu	NFZ	NFZ+pacjent
Koszty postępowania z pacjentem - koszty roczne		
Statyny - Statins	87,35 zł	162,84 zł
Aspiryna - Aspirin	0,00 zł	142,99 zł
Inhibitory konwertazy angiotensyny - ACE inhibitors	28,92 zł	105,92 zł
Badania przesiewowe w kierunku mikroalbuminurii - Screening for Microalbuminuria	42,84 zł	42,84 zł
Badania przesiewowe w kierunku proteinurii - Screening for Gross Proteinuria	85,70 zł	85,70 zł
Przerwanie leczenia inhibitorami konwertazy angiotensynowej z powodu DN - Stopping ACEs due to SE's	82,90 zł	162,57 zł
Badania przesiewowe w kierunku chorób oczu - Eye screening	42,84 zł	42,84 zł
Badania przesiewowe w kierunku stopy cukrzycowej - Foot screening program	42,84 zł	42,84 zł
Niestandardowe leczenie owrzodzenia - Non-standard ulcer treat (eg. Regranex)	0,00 zł	0,00 zł
Powikłania sercowo-naczyniowe - DIRECT COSTS CVD COMPLICATIONS		
Zawał w pierwszym roku - c MI 1st year	16 415,00 zł	16 543,88 zł
Zawał w kolejnych latach - c MI 2nd+ years	3 590,71 zł	3 719,57 zł
Choroba wieńcowa w pierwszym roku - c angina 1st year	1 567,36 zł	1 629,64 zł
Choroba wieńcowa w kolejnych latach - c angina 2nd+ years	1 567,36 zł	1 629,64 zł
Niewydolność serca w pierwszym roku - c CHF 1st year	9 081,27 zł	9 095,56 zł
Niewydolność serca w kolejnych latach - c CHF 2nd+ years	9 081,27 zł	9 095,56 zł
Udar w pierwszym roku - c stroke 1st year	19 276,78 zł	19 296,46 zł
Udar w kolejnych latach - c stroke 2nd+ years	745,50 zł	765,19 zł
Zgon w ciągu 30 dni od udaru - c stroke death within 30 days	4 953,79 zł	4 953,79 zł
Choroba naczyń obwodowych w pierwszym roku - c PVD 1st year	777,38 zł	796,02 zł
Choroba naczyń obwodowych w kolejnych latach - c PVD 2nd+ years	777,38 zł	796,02 zł
Powikłania związane z nerkami - DIRECT COSTS RENAL COMPLICATIONS		

Kategoria kosztu	NFZ	NFZ+pacjent
Hemodializa w pierwszym roku - HD costs 1st year	91 973,87 zł	91 973,87 zł
Hemodializa w kolejnych latach - annual costs HD 2+ years	88 554,83 zł	88 554,83 zł
Dializa otrzewnowa w pierwszym roku - PD costs 1st year	111 822,27 zł	111 822,27 zł
Dializa otrzewnowa w kolejnych latach - annual costs PD 2+ years	108 403,23 zł	108 403,23 zł
Przeszczep nerki w pierwszym roku - RT costs 1st year	77 880,21 zł	78 244,16 zł
Przeszczep nerki w kolejnych latach - annual costs RT 2+ years	17 598,90 zł	17 983,72 zł
Ostre powikłania - DIRECT COSTS ACUTE EVENTS		
Ciężka hipoglikemia - c SHE	458,16 zł	462,23 zł
Łagodna hipoglikemia - c NSHE	0,00 zł	0,00 zł
Kwasica ketonowa - c keto event	3 240,10 zł	3 240,10 zł
Kwasica mleczanowa - c lactic acid event	3 240,10 zł	3 240,10 zł
Powikłania związane z narządem wzroku - DIRECT COSTS EYE DISEASE		
Laseroterapia - c laser treatment	2 407,42 zł	2 407,42 zł
Operacja zacmy - c cataract operation	3 769,23 zł	3 773,79 zł
Obserwacja po leczeniu zącmy - c following cataract operation	85,70 zł	85,70 zł
Utrata wzroku w pierwszym roku - c blindness - year of onset	3 530,24 zł	3 530,24 zł
Utrata wzroku w kolejnych latach - c blindness - following years	227,44 zł	227,44 zł
Neuropatia, owrzodzenie, amputacja - DIRECT COSTS NEUROP/FOOT ULCER/AMP		
Neuropatia w pierwszym roku - c neurop 1st year	1 444,99 zł	1 490,45 zł
Neuropatia w kolejnych latach - c neurop 2nd+ years	894,03 zł	939,46 zł
Amputacja kończyny bez protezowania - c amputation (event based)	11 320,11 zł	11 320,11 zł
Amputacja kończyny z protezą - c amputation Prosthesis (event based)	15 506,28 zł	15 506,28 zł
Leczenie zgorzeli - c gangrene treatment	6 156,65 zł	6 177,95 zł
Obserwacja po leczeniu owrzodzenia - c after healed ulcer	45,11 zł	45,11 zł
Leczenie zakażonego owrzodzenia - c infected ulcer	3 615,79 zł	3 763,67 zł
Leczenie niezakażonego owrzodzenia - c standard uninfected ulcer	109,53 zł	109,53 zł
Obserwacja po leczeniu owrzodzenia i amputacji - c healed ulcer history of amputation	363,07 zł	363,07 zł

2.4.3 Inne postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy

Inne postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy (tzw. *other management*) przyjęto m.in. w oparciu o badania EUROASPIRE II Study Group, Kotseva 2009. W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyte w modelu.

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

Kategoria parametrów	Wartość	Źródło
Leczenie towarzyszące		
Odsetek chorych stosujących kwas acetylosalicylowy w prewencji pierwotnej - Prop 1° prevention ASP	0,590	EUROASPIRE II Study Group, Kotseva 2009
Odsetek chorych stosujących kwas acetylosalicylowy w prewencji wtórnej - Prop 2° prevention ASP	0,887	Kotseva 2009
Odsetek chorych stosujących statyny w prewencji pierwotnej - Prop 1° prevention Statins	0,474	EUROASPIRE II Study Group, Kotseva 2009
Odsetek chorych stosujących statyny w prewencji wtórnej - Prop 2° prevention Statins	0,841	Kotseva 2009
Odsetek chorych stosujących inhibitory konwertazy angiotensyny w prewencji pierwotnej - Prop 1° prevention ACE-I	0,213	EUROASPIRE II Study Group, Kotseva 2009
Odsetek chorych stosujących inhibitory konwertazy angiotensyny w prewencji wtórnej - Prop 2° prevention ACE-I	0,757	Kotseva 2009
Diagnostyka		
Odsetek chorych uczestniczących w programie prewencji owrzodzenia stóp - Prop on foot ulcer prevention program	0,794	National Diabetes Audit 2016-17
Odsetek chorych poddawanych diagnostyce chorób oczu - Prop screened eye disease	0,825	Diabetic eye screening annual data 1 April 2015 to 31 March 2016
Odsetek chorych poddawanych diagnostyce nefropatii - Prop screened for renal disease	0,950	National Diabetes Audit 2016-17
Odsetek chorych otrzymujących intensywną insulinoterapię po zawale mięśnia sercowego - Prop receiving intensive insulin after MI	1,000	Założenie
Odsetek chorych z dodatkowym leczeniem owrzodzenia - Prop treated with extra ulcer treatment	0,000	Założenie
Inne parametry		
Zmniejszenie zachorowalności na owrzodzenia stop po zastosowaniu programu prewencji - Reduction in incidence FU with Prev Program	0,700	O'Meara 2000
Poprawa leczenia owrzodzeń po zastosowaniu dodatkowego leczenia - Improvement in ulcer healing rate with extra ulcer treatment	1,000	CORE Diabetes Model default value
Zmniejszenie częstości amputacji po zastosowaniu programu prewencji - Reduction in amputation rate with footcare	0,700	O'Meara 2000
Czułość testu diagnostycznego retinopatii - Sensitivity eye screening	0,920	Lopez 2007
Swoistość testu diagnostycznego retinopatii - Specificity eye screening	0,960	Lopez 2007

Kategoria parametrów	Wartość	Źródło
Czułość testu diagnostycznego na obecność GRP - Sensitivity GPR screening	0,830	Cortes 2006
Czułość testu diagnostycznego na obecność mikroalbuminurii - Sensitivity MAU screening	0,830	Cortes 2006
Swoistość testu diagnostycznego na obecność mikroalbuminurii - Specificity MA screening	0,960	Cortes 2006

2.5 Zakres analizy 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.

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

2.5.1 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:

- horyzont czasowy (20 lat);
- wartość stopy dyskontowej (0% dla kosztów i efektów zdrowotnych);
- koszty leczenia powikłań cukrzycowych ($\pm 10\%$);
- brak utraty użyteczności związanej ze zmianą BMI i hipoglikemią.

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

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

Koszty leczenia powikłań cukrzycowych odchyłono o $\pm 10\%$ w ramach testowanych analiz wrażliwości (arbitralne założenie analizy), w celu pokrycia zakresu możliwych wartości.

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

2.5.2 Probabilistyczne analizy wrażliwości

Dodatkowo przeprowadzono probabilistyczne analizy wrażliwości (PSA), aby przeanalizować odporność wyników na niepewność drugiego rzędu. PSA przeprowadzono z udziałem 1000 pacjentów i 1000 iteracji.

3 Wyniki

[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 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]

3.1.1.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.2.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

[REDACTED]

3.2.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



4 Ograniczenia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5 Dyskusja

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

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

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

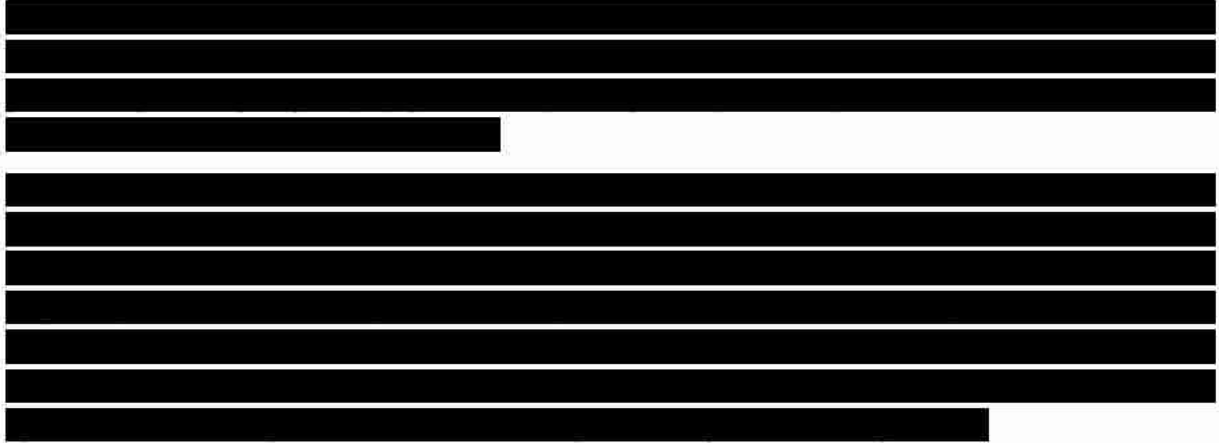
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

6 Wnioski końcowe

Celem analizy była ocena kosztowej efektywności stosowania dulaglutyny (Trulicity) w ramach wnioskowanego wskazania refundacyjnego. Oceny dokonano w porównaniu ze standardowym leczeniem cukrzycy typu 2.



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

[REDACTED]

8 Aneks 2. Zużycie pasków i lancet

W Tab. 28. przedstawiono oszacowane zużycie pasków i lancet w zależności od stosowanego leczenia na podstawie wytycznych PTD 2021.

Tab. 28. Oszacowane zużycie pasków i lancet w zależności od stosowanego leczenia.

Parametr		Liczba testów na dzień	Liczba testów na tydzień	Liczba testów na rok
Chorzy stosujący doustne leki przeciwcukrzycowe i/lub analogi GLP	Lancety	1,40	9,8	511,35
	Paski	1,40	9,8	511,35
Intensywna funkcjonalna insulinoterapia	Lancety	5,00	35,0	1826,25
	Paski	5,00	35,0	1826,25
Chorzy na cukrzycę typu 2 leczeni stałymi dawkami insuliny	Lancety	2,40	16,8	876,60
	Paski	2,40	16,8	876,60

9 Aneks 3. Przegląd użyteczności

9.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących użyteczności występujących w modelu stanów zdrowia. Przeglądem objęto bazę PubMed oraz The Cochrane Library. Przeszukanie przeprowadzono 30.08.2024 r. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 29 oraz Tab. 30.

Do przeglądu włączano analizy, przeprowadzone w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,0%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wyszukiwano użyteczności dla uwzględnionych w 17 submodelach stanów zdrowia, co najmniej 2 musiały być raportowane, aby publikację włączyć do przeglądu. Wykluczono opracowania w których populację zawężano np. do osób starszych, bądź podawano wyniki jedynie dla poszczególnych komponentów oceny jakości życia. Zdecydowano, że badania przeprowadzone w zawężonych populacjach nie będą dobrze odzwierciedlać charakterystyki analizowanej populacji.

Tab. 29. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 30.08.2024r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Trulicity	876
#2	dulaglutide	873
#3	"dulaglutide" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	375
#4	"LY 2189265"	3
#5	LY2189265	873
#6	LY-2189265	873
#7	(((((Trulicity) OR (dulaglutide)) OR ("dulaglutide" [Supplementary Concept])) OR (LY 2189265)) OR (LY2189265)) OR (LY-2189265)	876
#8	Diabetes Mellitus	635575
#9	"Diabetes Mellitus"[Mesh] Sort by: Most Recent	532495
#10	diabetes	1003770
#11	((Diabetes Mellitus) OR ("Diabetes Mellitus"[Mesh])) OR (diabetes)	1003770
#12	(((((Trulicity) OR (dulaglutide)) OR ("dulaglutide" [Supplementary Concept])) OR (LY 2189265)) OR (LY2189265)) OR (LY-2189265)) AND (((Diabetes Mellitus) OR ("Diabetes Mellitus"[Mesh])) OR (diabetes))	806
#13	euroqol or euroquol or EQ 5D or eq5d	18959
#14	#12 AND #13	4

Tab. 30. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 30.08.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Trulicity	28
#2	dulaglutide	582
#3	LY 2189265	4
#4	LY2189265	64
#5	LY-2189265	4
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	612
#7	Diabetes Mellitus	86657
#8	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees	46361
#9	diabetes	115659
#10	#7 OR #8 OR #9	118693
#11	#6 AND #10	582
#12	euroqol or euroquol or EQ 5D or eq5d	15942
#13	#11 AND #12	13

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja obejmująca pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz chorobą układu sercowo-naczyniowego lub czynnikami wystąpienia takiej choroby,
- typ publikacji: badanie pierwotne, przegląd systematyczny lub analiza ekonomiczna,
- dotycząca wartości użyteczności dla co najmniej 2 z uwzględnionych w 17 submodelach stanów zdrowia w cukrzycy typu 2,
- publikacja w języku angielskim lub polskim.

Wykluczono publikacje nie spełniające powyższych kryteriów włączenia oraz spełniające poniższe:

- prace oceniające użyteczności w przypadku innych interwencji niż terapia u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym,
- prace, w których oceniano użyteczności w szerszej grupie pacjentów, niż wymieniona powyżej.

W charakterystyce wyekstrahowanych użyteczności uwzględniono:

- metodę uzyskania,
- populację badaną,
- szczegóły dotyczące stanu zdrowia badanych

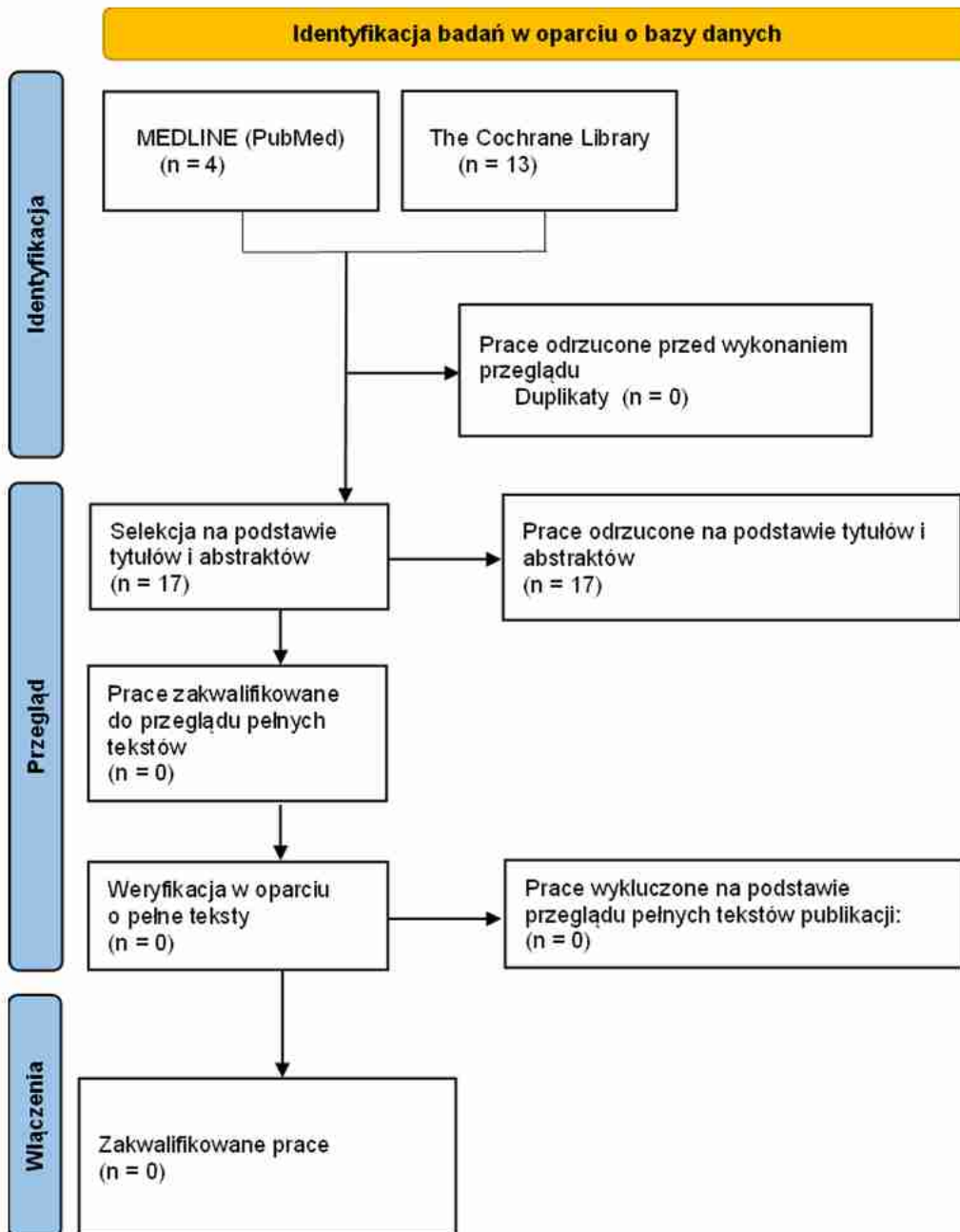
oraz inne istotne elementy.

Z włączonych analiz ekstrahowano wartości użyteczności wyróżnionych stanów zdrowia.

9.2 Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego dot. użyteczności oceniono wstępnie 17 artykułów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Nie zidentyfikowano żadnej pracy, która mogłaby być poddana szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (por. Rys. 10.)

Rys. 10. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



10 Aneks 4. Przegląd analiz ekonomicznych

10.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących leczenia dulaglutydem w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,0%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Przeglądem objęto bazę PubMed oraz The Cochrane Library. Przeszukanie przeprowadzono 30.08.2024 r. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 31 oraz Tab. 32

Tab. 31. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 30.08.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Trulicity	876
#2	dulaglutide	873
#3	"dulaglutide" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	375
#4	"LY 2189265"	3
#5	LY2189265	873
#6	LY-2189265	873
#7	(((((Trulicity) OR (dulaglutide)) OR ("dulaglutide" [Supplementary Concept])) OR (LY 2189265)) OR (LY2189265)) OR (LY-2189265)	876
#8	Diabetes Mellitus	635575
#9	"Diabetes Mellitus"[Mesh] Sort by: Most Recent	532495
#10	diabetes	1003770
#11	((Diabetes Mellitus) OR ("Diabetes Mellitus"[Mesh])) OR (diabetes)	1003770
#12	(((((Trulicity) OR (dulaglutide)) OR ("dulaglutide" [Supplementary Concept])) OR (LY 2189265)) OR (LY2189265)) OR (LY-2189265)) AND (((Diabetes Mellitus) OR ("Diabetes Mellitus"[Mesh])) OR (diabetes))	806
#13	economic* OR cost* OR CEA OR CUA OR CMA	1813125
#14	#12 AND #13	86

Tab. 32. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 30.08.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Trulicity	28
#2	dulaglutide	582

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#3	LY 2189265	4
#4	LY2189265	64
#5	LY-2189265	4
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	612
#7	Diabetes Mellitus	86657
#8	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees	46361
#9	diabetes	115659
#10	#7 OR #8 OR #9	118693
#11	#6 AND #10	582
#12	economic* OR cost* OR CEA OR CUA OR CMA	130531
#13	#11 AND #12	37

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analiza ekonomiczna (tj. analiza mająca na celu oszacowanie współczynnika ICER lub ICUR dla danej technologii lub wskazanie na dominację/zdominowanie technologii),
- dotycząca dulaglutynu,
- w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,0%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym,
- publikacja w języku angielskim lub polskim.

Wykluczono publikacje nie spełniające powyższych kryteriów włączenia.

W opisie analizy uwzględniono:

- kraj, w którym została przeprowadzona,
- perspektywę,
- typ modelu,
- długość cykli, horyzont,
- najważniejsze parametry i źródła

oraz inne istotne elementy.

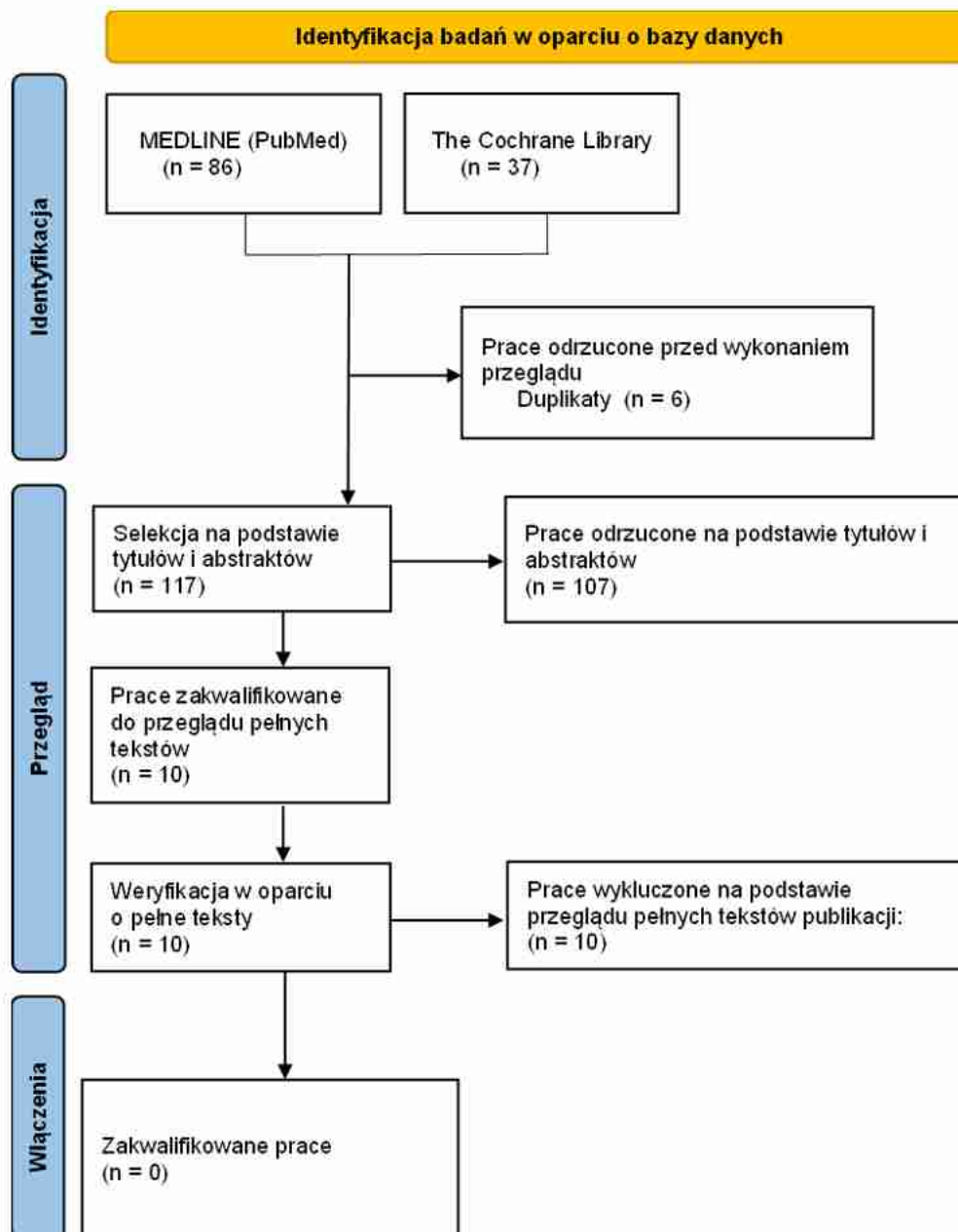
Z włączonych analiz ekstrahowano koszty, QALY oraz ICUR/ICER lub inne wyniki analizy ekonomicznej.

10.2 Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego dot. analiz ekonomicznych oceniono wstępnie 117 artykuły pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Po wykluczeniu 107 prac na podstawie abstraktu i tytułu, zidentyfikowano 10 prac, których pełne teksty

poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. W wyniku przeglądu pełnego tekstu wszystkie publikacje zostały wykluczone z analizy. Nie zakwalifikowano żadnej pracy, która spełniałaby kryteria włączenia. Listę publikacji wykluczonych przedstawiono niżej (por. Tab. 33.). Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (por. Rys. 11)

Rys. 11. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



Tab. 33. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1.	Feng Z., Tong W. K., Zhang X., Tang Z., Cost-effectiveness analysis of once-daily oral semaglutide versus placebo and subcutaneous glucagon-like peptide-1 receptor agonists added to insulin in patients with type 2 diabetes in China, <i>Front Pharmacol</i> , 14 1226778, 2023.	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia
2.	Hoog M., Maldonado J. M., Wangia-Dixon R., Halpern R. i in., Glycemic and Cost Outcomes among Hispanic/Latino People with Type 2 Diabetes in the USA Initiating Dulaglutide versus Basal Insulin: a Real-World Study, <i>Diabetes Ther</i> , 15 (4): 855-867, 2024.	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia
3.	Hu S., Gu S., Qi C., Wang S. i in., Cost-utility analysis of semaglutide for type 2 diabetes after its addition to the National Medical Insurance System in China, <i>Diabetes Obes Metab</i> , 25 (2): 387-397, 2023.	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia
4.	Hu S., Wang S., Qi C., Gu S. i in., Cost-Utility Analysis of Once-Weekly Semaglutide, Dulaglutide, and Exenatide for Type 2 Diabetes Patients Receiving Metformin-Based Background Therapy in China, <i>Front Pharmacol</i> , 13 831364, 2022.	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia
5.	Liebisch-Rey H., Suarez-Chacon A. M., Fuentes Y. V., Blanco J. i in., The short-term cost-effectiveness of once-weekly semaglutide versus once-weekly dulaglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus in Colombian adults, <i>F1000Res</i> , 12 914, 2023.	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia
6.	McCrimmon R. J., Falla E., Sha J. Z., Alsaleh A. J. O. i in., Cost-Effectiveness of iGlarLixi in People with Type 2 Diabetes Mellitus Suboptimally Controlled on Basal Insulin Plus Metformin in the UK, <i>Diabetes Ther</i> , 12 (12): 3217-3230, 2021.	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia
7.	Pollock RF, Norrbacka K, Cameron C, Mancillas-Adame L, Jeddi M. A cost-utility analysis of dulaglutide versus insulin glargine as third-line therapy for Type 2 diabetes in Canada. <i>J Comp Eff Res</i> . 2019 Mar;8(4):229-240. doi: 10.2217/ce-2018-0073. Epub 2019 Jan 15.	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia
8.	Risebrough N. A., Baker T. M., Zhang L., Ali S. N. i in., Lifetime Cost-effectiveness of Oral Semaglutide Versus Dulaglutide and Liraglutide in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Oral Antidiabetics, <i>Clin Ther</i> , 43 (11): 1812-1826.e1817, 2021.	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia
9.	Ruan Z., Ung C. O. L., Shen Y., Zhang Y. i in., Long-Term Cost-Effectiveness Analysis of Once-Weekly Semaglutide versus Dulaglutide in Patients with Type 2 Diabetes with Inadequate Glycemic Control in China, <i>Diabetes Ther</i> , 13 (10): 1737-1753, 2022.	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia
10.	Viljoen A., Chubb B., Malkin S. J. P., Berry S. i in., The long-term cost-effectiveness of once-weekly semaglutide 1 mg vs. dulaglutide 3 mg and 4.5 mg in the UK, <i>Eur J Health Econ</i> , 24 (6): 895-907, 2023.	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia

Spis rysunków

Rys. 1. Ścieżka leczenia i submodele w CDM.....	13
.....	41
.....	41
.....	45
.....	46
.....	49
.....	49
.....	53
.....	54
Rys. 10. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).....	64
Rys. 11. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).....	67

Spis tabel

Tab. 1. Ceny rozważanego leku.	10
Tab. 2. Leki stosowane przez pacjentów na początku badania REWIND.	20
[REDACTED]	20
[REDACTED]	21
[REDACTED]	22
[REDACTED]	22
[REDACTED]	23
[REDACTED]	26
Tab. 9. Zdarzenia niepożądane dla dulaglutynu 1,5 mg i placebo obserwowane w badaniu REWIND.	27
[REDACTED]	28
Tab. 11. Zalecana częstość samokontroli glikemii wg wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.	30
Tab. 12. Koszt leków przeciwcukrzycowych i igieł oraz pasków i lancetów do oznaczania stężenia glukozy we krwi wykorzystanych w niniejszej analizie (PLN).....	32
Tab. 13. Łączny koszt leczenia powikłań cukrzycowych.	33
Tab. 14. Inne postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy (<i>other management</i>).	35
[REDACTED]	38
[REDACTED]	39
[REDACTED]	40
[REDACTED]	42
[REDACTED]	42
[REDACTED]	44
[REDACTED]	46
[REDACTED]	47
[REDACTED]	48
[REDACTED]	50
[REDACTED]	50
[REDACTED]	52
[REDACTED]	59
Tab. 28. Oszacowane zużycie pasków i lancet w zależności od stosowanego leczenia.....	61

Tab. 29. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 30.08.2024r.	62
Tab. 30. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 30.08.2024 r.	63
Tab. 31. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 30.08.2024 r.	65
Tab. 32. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 30.08.2024 r.	65
Tab. 33. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności.	68

Bibliografia

- Ahmad Kiadaliri 2013** Ahmad Kiadaliri, A., Clarke, P. M., Gerdtham, U. G., Nilsson, P., Eliasson, B., Gudbjörnsdóttir, S., & Steen Carlsson, K. (2013). Predicting changes in cardiovascular risk factors in type 2 diabetes in the post-UKPDS era: longitudinal analysis of the Swedish National Diabetes Register. *Journal of diabetes research*, 2013.
- AKL Trulicity** Trulicity (dulaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Analiza kliniczna 2024.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0. 2016 r.
- Assmann 2002** Assmann, G., Cullen, P., & Schulte, H. (2002). Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*, 105(3), 310-315.
- Bagust 2005** Bagust, A., & McEwan, P. (2005). Guidelines for computer modeling of diabetes and its complications: response to American Diabetes Association Consensus Panel. *Diabetes care*, 28(2), 500-500.
- Beaudet 2014** Beaudet, A., Clegg, J., Thuresson, P. O., Lloyd, A., & McEwan, P. (2014). Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. *Value in Health*, 17(4), 462-470.
- Cederholm 2008** Cederholm, J., Eeg-Olofsson, K., Eliasson, B., Zethelius, B., Nilsson, P. M., & Gudbjörnsdóttir, S. (2008). Risk prediction of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a risk equation from the Swedish National Diabetes Register. *Diabetes care*, 31(10), 2038-2043.
- Chambless 2003** Chambless, L. E., Folsom, A. R., Sharrett, A. R., Sorlie, P., Couper, D., Szklo, M., & Nieto, F. J. (2003). Coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Journal of clinical epidemiology*, 56(9), 880-890.
- Cortes 2006** 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. *Revista de Investigacion Clinica* 2006;58(3):190-197.
- Diabetes 2018** Diabetes: cases and costs predicted to rise. nhs.uk, (2018). <https://www.nicswell.co.uk/health-news/diabetes-cases-and-costs-predicted-to-rise>
- Diabetic eye screening annual data 1 April 2015 to 31 March 2016** Diabetic eye screening annual data 1 April 2015 to 31 March 2016, <https://phescreening.blog.gov.uk/2017/03/24/diabetic-eye-screening-annual-data-1-april-2015-to-31-march-2016/>
- EUROASPIRE II Study Group** EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries: Principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *European Heart Journal* 2001 Apr 1;22(7):554-72.
- Gerstein 2017** Gerstein H, Colhoun H, Dagenais G, Diaz R, & Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riddle M, Rydén L, Xavier D, Atisso C, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman W, Franek E, HancuN, Hanefeld M, Temelkova-Kurktschiev T. Design and Baseline Characteristics of Participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) Trial of Dulaglutide's Cardiovascular Effects. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2017; 20 (19)

- Gerstein 2018** Gerstein, H. C., Colhoun, H. M., Dagenais, G. R., Diaz, R., Lakshmanan, M., Pais, P., ... & REWIND Trial Investigators. (2018). Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20(1), 42-49.
- Gerstein 2019** Gerstein, H. C., Colhoun, H. M., Dagenais, G. R., Diaz, R., Lakshmanan, M., Pais, P., ... & Zucchiatti, N. (2019). Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 394(10193), 121-130.
- Gerstein 2019 b** Gerstein, H. C., Colhoun, H. M., Dagenais, G. R., Diaz, R., Lakshmanan, M., Pais, P., ... & Zucchiatti, N. (2019). Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 394(10193), 131-138.
- GUS online** Główny Urząd Statystyczny, <https://stat.gov.pl/wyszukiwarka/?query=tag:biuletyn+statystyczny>, dostęp: 22.08.2024 r.
- Heller 2009** Heller, S. R., & ADVANCE Collaborative Group. (2009). A summary of the ADVANCE Trial. *Diabetes care*, 32(suppl 2), S357-S361.
- Kotseva 2009** Kotseva K, Wood D, Pyörälä K, De Backer G, De Bacquer D, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *The Lancet* 2009 Mar 14;373(9667):929-40.
- Lopez 2007** Lopez-Bastida J, Cabrera-Lopez F, Serrano-Aguilar P. Sensitivity and specificity of digital retinal imaging for screening diabetic retinopathy. *Diabet Med*. 2007 Apr;24(4):403-7. Epub 2007 Feb 12.
- McEwan 2014** McEwan, P., Foos, V., Palmer, J. L., Lamotte, M., Lloyd, A., & Grant, D. (2014). Validation of the IMS CORE diabetes model. *Value in Health*, 17(6), 714-724.
- National Diabetes Audit 2016-17** National Diabetes Audit, 2016-17 Report 1: Care Processes and Treatment Targets, <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/national-diabetes-audit/national-diabetes-audit-report-1-care-processes-and-treatment-targets-2016-17>
- NFZ 2024** Raport refundacyjny. Wielkość kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-kwiecień 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8636.html>, dostęp: 22.08.2024
- NHS 2018** National Health Service, Overview Obesity. (n.d.). <https://www.nhs.uk/conditions/obesity/> (accessed December 12, 2018).
- Obwieszczenie Prezesa GUS 2023** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019-2021. <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2019-2021-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,10.html>, dostęp: 29.08.2024
- O'Meara 2000** 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, *Health Technology Assessment* 2000; Vol. 4: No. 21
- Obwieszczenie MZ 2024** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.

- Palmer 2004 b** Palmer, A. J., Roze, S., Valentine, W. J., Minshall, M. E., Foos, V., Lurati, F. M., ... & Spinass, G. A. (2004). 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. *Current medical research and opinion*, 20(sup1), S5-S26.
- Palmer 2018** Palmer, A. J., Si, L., Tew, M., Hua, X., Willis, M. S., Asseburg, C., ... & Clarke, P. M. (2018). Computer modeling of diabetes and its transparency: a report on the eighth mount hood challenge. *Value in Health*, 21(6), 724-731.
- Palmera 2004** Palmer, A. J., Roze, S., Valentine, W. J., Minshall, M. E., Foos, V., Lurati, F. M., ... & Spinass, G. A. (2004). Validation of the CORE Diabetes Model against epidemiological and clinical studies. *Current Medical Research and Opinion*, 20(sup1), S27-S40.
- PTD 2021** Araszkiiewicz, A., Bandurska-Stankiewicz, E., Borys, S., Budzyński, A., Cyganek, K., Cypriak, K., ... & Moczulski, D. (2021). 2021 Guidelines on the management of patients with diabetes. A position of Diabetes Poland. *Clinical Diabetology*, 10(1), 1-113.
- Rozporządzenie MZ 2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika
- Trulicity 2021** Trulicity (dulaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu stosowania co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym
https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/113/AW/113_AW_OT.4230.17.2021_Trulicity_AE.pdf dostęp: 22.08.2024 r.
- UKPDS68** Clarke, P. M., Gray, A. M., Briggs, A., Farmer, A. J., Fenn, P., Stevens, R. J., ... & Holman, R. R. (2004). A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia*, 47(10), 1747-1759.
- UKPDS82** Hayes, A. J., Leal, J., Gray, A. M., Holman, R. R., & Clarke, P. M. (2013). UKPDS outcomes model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia*, 56(9), 1925-1933.
- Ustawa refundacyjna 2011** 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)
- WHO 2019** World Health Organisation, WHO | Obesity. (n.d.).
<https://www.who.int/topics/obesity/en/>
- Wilson 1987** Wilson, P. W., Castelli, W. P., & Kannel, W. B. (1987). Coronary risk prediction in adults (the Framingham Heart Study). *The American journal of cardiology*, 59(14), G91-G94.