

**Rekomendacja nr 65/2016**

**z dnia 18 października 2016 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego**

**Tresiba Penfill, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań,  
100 j./ml, 5 wkładów Penfill po 3 ml;**

**Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań,  
100 j./ml, 5 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml;**

**Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań,  
200 j./ml, 3 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, we  
wskazaniu: leczenie cukrzycy u dorosłych**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Tresiba Penfill, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów Penfill po 3 ml, EAN 5909991107833;
- Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml, EAN 5909991107857;
- Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, EAN 5909991107864,

we wskazaniu: leczenie cukrzycy u dorosłych.

**Prezes Agencji rekomenduje** natomiast objęcie refundacją ww. produktu leczniczego w leczeniu cukrzycy typu I u dorosłych, zaś w cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq 8\%$  oraz u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzycą o znanej przyczynie, w ramach istniejącej grupy limitowej (14.3 Hormony trzustki- długo działające preparaty insuliny), pod warunkiem obniżenia ceny leku poniżej poziomu dostępnych w Polsce długodziałających analogów insuliny (glargine i detemir), do wydawania pacjentom za odpłatnością 30%.

**Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, po zapoznaniu się z dostępnymi dowodami naukowymi i wynikami analiz farmakoekonomicznych, stwierdza, że

finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne po spełnieniu wyżej określonych warunków.

Postać farmaceutyczna oraz dawkowanie wnioskowanego produktu (insulina degludec, jako insulina bazowa przeznaczona jest do podskórnego podawania raz na dobę) są korzystne dla pacjenta, a objęcie leku refundacją poszerza zakres opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania w leczeniu cukrzycy. Jednak wyniki dla wielu punktów końcowych w przedstawionej analizie klinicznej nie wykazywały różnic istotnych statystycznie pomiędzy insuliną degludec a komparatorami (insuliną detemir i insuliną glargine, zarówno w cukrzycy typu 1., jak i 2.), a tym samym wątpliwe jest uzyskanie przez pacjenta dodatkowych korzyści zdrowotnych. Kliniczne istotne znaczenie dla pacjenta mają natomiast wyniki dotyczące obniżenia występowania epizodów hipoglikemii, przy czym w tym zakresie wyniki także były niejednoznaczne (wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść, jak i niekorzyść wnioskowanej interwencji). Odsetek ciężkich hipoglikemii był niższy w grupie IDeg. W odniesieniu do cukrzycy typu 1. i 2. analiza wykazała przewagę ocenianej technologii w porównaniu z insuliną glargine w poprawie jakości życia pacjentów.

Jednocześnie należy zauważyć, że nie przedstawiono dowodów naukowych umożliwiających porównanie ocenianej technologii z insuliną NPH (ang. *neutral protamine hagedorn*, insulina bazalna o pośrednim i długim czasie działania) i mieszkami insulinowymi, także stanowiącymi komparatory, wobec czego wnioskowanie o wyższości insuliny degludec nad tymi komparatorami jest nieuprawnione.

Ocena ekonomiczna wskazuje, że z perspektywy płatnika publicznego stosowanie insuliny degludec w miejsce insuliny z grupy długodziałających analogów insuliny (ang. *long acting analogues*, LAA) jest tańsze i skuteczniejsze zarówno w cukrzycy typu 1., jak i w cukrzycy typu 2., a w cukrzycy typu 2. również zamiast insuliny NPH i mieszanek insulinowych. W pozostałych przypadkach, w tym z perspektywy wspólnej stosowanie terapii insuliną degludec jest skuteczniejsze, ale droższe zarówno z jak i bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka (RSS).

Podkreślenia wymaga fakt, iż obliczenia własne Agencji, wykorzystujące opcjonalne wartości parametrów wpływających na wielkość szacowanego efektu zdrowotnego, mogą sugerować jednak mniejszą skuteczność stosowania insuliny degludec w cukrzycy typu 1. zamiast LAA i NPH niezależnie od przyjętej perspektywy. Ponadto technologia staje się zdominowana (porównanie z NPH niezależnie od przyjętej perspektywy, i porównanie z LAA z perspektywy wspólnej).

Szacowany wzrost wydatków z perspektywy wspólnej będzie wynosił 76,3 mln zł w I roku analizy i 78,2 mln zł w II roku analizy w wariantcie bez RSS oraz odpowiednio [redacted] z uwzględnieniem RSS i głównie będzie obciążał świadczeniobiorców. Natomiast wpływ na budżet płatnika obejmie w wariantcie bez RSS wzrost wydatków w kwocie ponad ok. 6 mln zł w każdym z kolejnych dwóch lat refundacji. Przy zastosowaniu instrumentu podziału ryzyka [redacted]

[redacted] Należy mieć jednak na uwadze nieznaną przyszłą dynamikę rynku insulin, możliwy wzrost docelowej populacji pacjentów wynikający z decyzji o podjęciu terapii u dotychczas niezdiagnozowanych oraz wyboru wnioskowanego leku przez pacjentów już leczonych.

Dostępne dowody naukowe są umiarkowanej jakości a badania skonstruowano z hipotezą *non-inferiority*, co pozwala wnioskować o nie gorszej skuteczności i bezpieczeństwie, jednak

przy wysokich kosztach terapii (szczególnie z perspektywy pacjenta), kluczowe byłoby obniżenie ceny wnioskowanego leku.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego z proponowaną ceną zbytu netto:

- Tresiba Penfill, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów Penfill po 3 ml, EAN 5909991107833, [REDACTED];
- Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml, EAN 5909991107857, [REDACTED];
- Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, EAN 5909991107864, [REDACTED].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30% w ramach istniejącej grupy limitowej 14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny.

Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych, które charakteryzują się występowaniem hiperglikemii (tj. podwyższonego stężenia glukozy we krwi), wynikającej z defektu wydzielania bądź działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem oraz niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca, a także naczyń krwionośnych.

Objawy podmiotowe cukrzycy są nieswoiste i zróżnicowane, związane z typem cukrzycy. Do najbardziej charakterystycznych objawów:

- cukrzyca typu 1 należą: poliuria (wielomocz), polidypsja (wzmoczone pragnienie), osłabienie i senność spowodowane odwodnieniem (diureza osmotyczna wskutek glukozurii) oraz chudnięcie (rzadziej), kwasica i śpiączka ketonowa;
- cukrzyca typu 2 początkowo przebiega bezobjawowo w ponad połowie przypadków. Objawy pojawiają się dopiero po kilku latach: osłabienie, spadek masy ciała, zwiększone oddawanie moczu i nadmierne pragnienie; utrata ostrości wzroku oraz bóle nóg, pojawia się świąd skóry, często zlokalizowany w okolicy zewnętrznych narządów moczowo-płciowych.

Cukrzyca charakteryzuje się 2-4-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, ryzyka wystąpienia udaru mózgu, amputacji czy też zgonu. Cukrzyca jest główną przyczyną ślepoty u dorosłych, niewydolności nerek, miażdżycy tętnic kończyn dolnych. Choroba ta skraca średni oczekiwany okres życia przeciętnie o 10-15 lat.

Według różnych źródeł na cukrzycę cierpi w Polsce od 2,5 do 3,5 mln osób, z czego około 30% pozostaje niezdiagnozowanych. Według danych przedstawionych w atlasie diabetologicznym opublikowanym przez *International Diabetes Federation*, rozpowszechnienie cukrzycy w Polsce w 2015 roku wynosiło 7,6% (8,8% na świecie). Około 2,23 mln osób w wieku 20-79 lat miało cukrzycę, a liczba zgonów związanych z cukrzycą wyniosła w 2015 roku w ww. populacji 21 483.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Celem leczenia cukrzycy jest zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań poprzez metaboliczne wyrównanie, czyli uzyskanie fizjologicznych wartości w zakresie glikemii, ciśnienia tętniczego, lipidogramu i masy ciała.

Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD z 2015 r.):

- u chorych na cukrzycę typu 1 rekomendowany model stanowi intensywna insulinoterapia przy zastosowaniu wielokrotnych wstrzyknięć lub ciągłego podskórnego wlewu insuliny. Insulinoterapia jest jedynym sposobem leczenia;
- w cukrzycy typu 2 – progresywny charakter choroby wynikający z narastania zaburzeń patofizjologicznych powoduje konieczność stopniowej intensyfikacji leczenia. Stosuje się insulinoterapię prostą przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający); insulinoterapię złożoną (insulina bazowa lub mieszanki) oraz intensywną insulinoterapię (z ewentualną kontynuacją metforminy).

Mając na uwadze typy insulin, które są uznane przez PTD, jako bazowe, w cukrzycy typu 1. refundowanymi komparatorami dla insuliny degludec są:

- insulina izofanowa NPH<sup>1</sup> (insulina bazowa);
- insuliny długo działające (insulina bazowa; insulina detemir (IDet) oraz insulina glargine (IGlar)).

Refundowanymi komparatorami dla insuliny degludec w cukrzycy typu 2. są:

- insulina izofanowa NPH (insulina bazowa) – w przypadku niepowodzenia terapii doustnej rozpoczyna leczenie insuliną bazową;
- insuliny długo działające (insulina bazowa; insulina detemir oraz insulina glargine), które zgodnie z ograniczeniami refundacyjnymi mogą być stosowane u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq 8\%$  oraz u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.

Powyższe substancje czynne refundowane są za odpłatnością 30% lub ryczałtowo.

Wnioskodawca, jako komparatory dla insuliny degludec prawidłowo wybrał:

- w cukrzycy typu 1.: insulinę glargine, insulinę detemir, insulinę NPH oraz placebo (na potrzeby analizy bezpieczeństwa);
- w cukrzycy typu 2.: insulinę glargine, insulinę detemir, insulinę NPH, mieszanki insulinowe w połączeniu z doustną terapią przeciwcukrzycową.

Komparatory dodatkowe to leczenie insuliną (LAA/NPH/MIX) w schemacie z bolusem, a na potrzeby rozszerzonej analizy bezpieczeństwa, jako komparator przyjęto stosowanie placebo.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Insulina degludec (produkt leczniczy Tresiba, IDeg) jest insuliną bazową przeznaczoną do podskórnego podawania raz na dobę o dowolnej porze dnia. Wiąże się swoiście z ludzkimi receptorami insuliny, co insulina ludzka.

Działanie insuliny polegające na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi występuje, gdy insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych ułatwiając wychwyt glukozy i hamując jednocześnie uwalnianie glukozy z wątroby.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt leczniczy Tresiba jest wskazany w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia.

<sup>1</sup> insulina ludzka (ang. *Neutral Protamine Hagedorn*)

Wskazanie wnioskowane do objęcia refundacją obejmuje leczenie cukrzycy u dorosłych, czyli w populacji węższej niż zarejestrowana.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Do oceny klinicznej produktu leczniczego Tresiba (insulina degludec, IDeg) we wskazaniu cukrzyca u dorosłych wykorzystano dane z 11 badań (18 publikacji) oceniających bezpośrednio stosowanie insuliny degludec (Tresiba) w porównaniu z wybranym komparatorem: ze średnią oceną w skali Jadad wynoszącą 3 na 5 punktów, ponieważ wszystkie badania opublikowane w formie pełnotekstowej przeprowadzone zostały bez zaślepienia, z hipotezą *non-inferiority* z wyjątkiem badania Zinman 2011, gdzie hipotezy niesprecyzowano:

#### w cukrzycy typu 1:

- trzy badania randomizowane (RTC) porównujące stosowanie insuliny degludec z insuliną glargine w schemacie 'basal-bolus<sup>2</sup>' w populacji dorosłych pacjentów:
  - BEGIN Basal-Bolus Type 1 – liczebność grup: insulina degludec q.d.<sup>3</sup> N=472, insulina glargine q.d. N=157; okres obserwacji po randomizacji: 52 tyg. + 52 tyg. fazy przedłużonej;
  - BEGIN Flex T1 - liczebność grup: insulina degludec Forced-Flex q.d. N=164, insulina degludec q.d. N=165, insulina glargine q.d. N=164; okres obserwacji po randomizacji: 26 tyg. + 1 tyg. okres wymywania + 26 tyg. fazy przedłużonej;
  - Birkeland 2011 - liczebność grup: insulina degludec q.d. grupa (A) N=59, insulina degludec q.d. grupa (B)<sup>4</sup> N=60, insulina glargine q.d. N=59; okres obserwacji po randomizacji: 16 tyg.;
- jedno badanie RCT, porównujące stosowanie insuliny degludec z insuliną detemir w schemacie 'basal-bolus' w populacji dorosłych pacjentów:
  - Davies 2014 - liczebność grup: insulina degludec q.d. N=303; insulina detemir q.d. N=153; okres obserwacji po randomizacji: 26 tyg.);

#### w cukrzycy typu 2:

- w ramach analizy podstawowej - sześć badań RCT porównujących stosowanie insuliny degludec z insuliną glargine jako insuliny bazowej w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w populacji dorosłych pacjentów :

<sup>2</sup> dawka insuliny o pośrednim i długim czasie działania i dawka insuliny krótkodziałającej stosowanej okołoposiłkowo;

<sup>3</sup> raz dziennie (*quaque die*)

<sup>4</sup> IDeg (A) – (600 µmol/l), IDeg (B) – (900 µmol/l)

- BEGIN EASY AM - liczebność grup: insulina degludec 3TW<sup>5</sup> N=230, insulina glargine q.d. N=230; okres obserwacji po randomizacji: 26 tyg.,
- BEGIN EASY PM - liczebność grup: insulina degludec 3TW N=233, insulina glargine q.d. N=234, okres obserwacji po randomizacji: 26 tyg.,
- BEGIN FLEX - liczebność grup: insulina degludec Flex q.d. N=229, insulina degludec q.d. N=228; insulina glargine q.d. N=230; okres obserwacji po randomizacji: 26 tyg.,
- BEGIN LOW VOLUME - liczebność grup: insulina degludec q.d. N=230, insulina glargine q.d. N=230, okres obserwacji po randomizacji: 26 tyg.,
- BEGIN Once Long - liczebność grup: insulina degludec q.d. N=773, insulina glargine q.d. N=257; okres obserwacji po randomizacji: 52 tyg. + 1 tydz, okres wymywania + 78 tyg. fazy przedłużonej,
- Zinman 2011 - liczebność grup: insulina degludec 3TW N=62, insulina degludec q.d. grupa IDeg (A) N=60, insulina degludec q.d. grupa IDeg (B) N=61, insulina glargine q.d. N=62; okres obserwacji przed randomizacją: 3 tyg., okres obserwacji po randomizacji: 16 tyg.;
- w ramach analizy dodatkowej - jedno badanie RCT porównujące stosowanie insuliny degludec z insuliną glargine w schemacie 'basal-bolus' w populacji dorosłych pacjentów:
  - BEGIN Basal-Bolus Type 2 - liczebność grup: insulina degludec q.d. N=755, insulina glargine q.d. N=251; okres obserwacji po randomizacji: 52 tyg. + 26 tyg. fazy przedłużonej.

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących insulinę degludec z insuliną NPH i mieszankami insulinowymi.

### Skuteczność

#### **Wyniki dla cukrzycy typu 1 (terapia basal-bolus) - porównanie IDeg vs IGlar**

Wykazano istotną statystycznie przewagę IDeg nad IGlar w zakresie punktów końcowych:

a) Jakość życia:

- większy wzrost jakości życia oceniany za pomocą kwestionariusza SF-36<sup>6</sup>, (BEGIN Basal-Bolus Type 1, Birkeland 2011) wystąpił w zakresie trzech elementów wymiaru mentalnego:
  - ogółem (MD<sup>7</sup>=3,01, 95% CI=(0,31; 5,71),
  - funkcjonowanie społeczne (MD=8,04, 95% CI=(1,86; 14,22),
  - poczucie zdrowia psychicznego (MD=2,46, 95% CI=(0,09; 4,83).

b) Hipoglikemia:

- mniejszą liczbę zdarzeń ciężkiej hipoglikemii w horyzoncie 52 tyg. (BEGIN Flex T1) w przeliczeniu na pacjento-lata:

<sup>5</sup> stosowanie trzy razy w tygodniu

<sup>6</sup> Kwestionariusz do subiektywnej oceny stanu zdrowia; 11 pytań zawiera 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 elementów tj.: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie socjalne, funkcjonowanie emocjonalne i zdrowie psychiczne. Wskaźnik jakości życia to suma punktów oceny wszystkich 8 skal jakości życia i umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia. Według polskiej wersji najwyższa wartość punktowa (171) oznacza najniższy stopień w ocenie jakości życia, natomiast najniższa wartość punktowa oznacza najwyższy poziom jakości życia.

<sup>7</sup> różnica średnich (ang. *mean difference*)

- populacja SAS<sup>8</sup>:
  - IRD<sup>9</sup>=-0,198, 95% CI=(-0,307; -0,088),
  - IRR<sup>10</sup>=0,505, 95% CI=(0,358; 0,712),
- populacja ETS<sup>11</sup>:
  - IRD=-0,198, 95% CI=(-0,32; -0,077),
  - IRR=0,504, 95% CI=(0,341; 0,745).
- mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej bezobjawowej hipoglikemii (Birkeland 2011):
  - IRD=-5,259, 95% CI=(-7,131; -3,388),
  - IRR=0,588, 95% CI=(0,494; 0,701).
- porównywalną lub mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej (IRD<sub>RE</sub>=-1,3191, 95% CI=(-1,5940; -1,0442), p<0,0001);

Jednocześnie wykazano różnice istotne statystycznie na niekorzyść IDeg w porównaniu z IGlar, obejmujące:

- większą liczbą zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii dziennej w horyzoncie 52 tyg.:
  - IRD=2,384, 95% CI=(1,352; 3,416),
  - IRR=1,076, 95% CI=(1,042; 1,111);
- porównywalną lub większą liczbą zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem (IRR<sub>RE</sub>=1,0698, 95% CI=(1,0214; 1,1205).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dotyczących skuteczności m. in. w zakresie punktów końcowych:

- częstość występowania ciężkiej hipoglikemii,
- częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii ogółem,
- częstości występowania potwierdzonej hipoglikemii nocnej,
- liczba zdarzeń ciężkiej hipoglikemii,
- liczba zdarzeń ciężkiej hipoglikemii, zmiana HbA<sub>1c</sub>,
- odsetek pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> <7%,
- odsetek pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%, redukcji poziomu glukozy na czczo.

### **Wyniki dla cukrzycy typu 1 (terapia basal-bolus) - porównanie IDeg vs IDet**

Wykazano istotną statystycznie przewagę IDeg nad IDet w zakresie punktów końcowych:

a) Hipoglikemia:

- mniejsza liczba zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej:
  - IRD=-1,631, 95% CI=(-2,255; -1,006),
  - IRR=0,711, 95% CI=(0,629; 0,805);

<sup>8</sup> populacja SAS (ang. *safety analysis set*) obejmowała wszystkich pacjentów poddanych terapii

<sup>9</sup> bezwzględna częstość zdarzeń (ang. *incidence rate difference*)

<sup>10</sup> względna częstość zdarzeń (ang. *incidence rate ratio*)

<sup>11</sup> populacji ETS obejmującej pacjentów, którzy uczestniczyli w pierwszej wizycie fazy przedłużonej badania

- mniejsza liczba zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem (Davies 2914) w horyzoncie 52 tyg. w przeliczeniu na pacjentolata:
  - $IRD = -1,479$ , 95% CI = (-2,695; -0,263),
  - $IRR = 0,962$ , 95% CI = (0,933; 0,993).

Jednocześnie wykazano różnice istotne statystycznie na niekorzyść IDeg w porównaniu z IDet, obejmujące:

- większą liczbą zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii dziennej (Davies 2014)
  - $IRD = 2,635$ , 95% CI = (0,921; 4,348),  $p = 0,0026$ ,
  - $IRR = 1,070$ , 95% CI = (1,023; 1,119).

Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami m.in. w zakresie:

- częstości występowania ciężkiej hipoglikemii,
- częstości występowania potwierdzonej hipoglikemii ogółem.

### **Wyniki dla cukrzycy typu 2 – porównanie IDeg vs IGLar (terapia skojarzona z OAD)**

Wykazano istotną statystycznie przewagę IDeg nad IGLar w zakresie punktów końcowych:

a) Jakość życia:

- większy wzrost jakości życia wystąpił (oceniany za pomocą kwestionariusza SF-36) w zakresie:
  - trzech elementów wymiaru fizycznego:
    - ogółem ( $MD = 1,00$ , 95% CI = (0,10; 2,00)),
    - funkcjonowanie fizyczne ( $MD = 1,40$ , 95% CI = (0,30; 2,40)),
    - dolegliwości bólowe ( $MD = 1,60$ , 95% CI = (0,10; 3,20),  $p = 0,0436$ )
  - jednego elementu wymiaru mentalnego - witalność ( $MD = 1,50$ , 95% CI = (0,10; 3,00)).

b) Hipoglikemia:

- porównywalna lub mniejsza częstość występowania i porównywalna lub mniejsza liczba zdarzeń ciężkiej hipoglikemii (
  - $OR^{12} = 0,28$ , 95% CI = (0,09; 0,85),  $p = 0,02$ ,
  - $IRR_{FE}^{13} = 0,3960$ , 95% CI = (0,1656; 0,9469);
- mniejsza częstość występowania i mniejsza liczba zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej
  - w horyzoncie 26-104 tyg.
    - $OR = 0,68$ , 95% CI = (0,53; 0,89),
    - $RD = -0,05$ , 95% CI = (-0,09; -0,02);
  - w horyzoncie 26-52 tyg.
    - $IRD_{FE} = -0,1322$ , 95% CI = (-0,1829; -0,0814),

<sup>12</sup> iloraz szans (odds ratio)

<sup>13</sup> IRR dla FE – fixed effects model – model efektów stałych



- $IRR_{FE} = 0,6469$ , 95% CI=(0,5538; 0,7557);
- mniejsza liczba zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem w horyzoncie 26-52 tyg. ( $IRD_{FE} = -0,1449$ , 95% CI = (-0,2586; -0,00313),  $IRR_{FE} = 0,9152$ , 95% CI=(0,8550; 0,9797), i udokumentowanej objawowej hipoglikemii ( $IRD = -0,977$ , 95% CI=(-1,88; -0,074),  $IRR = 0,674$ , 95% CI=(0,478; 0,951),
- porównywalna lub mniejsza liczba zdarzeń potwierdzonej objawowej hipoglikemii ( $IRR = 0,427$ , 95% CI=(0,184; 0,988).

Jednocześnie wykazano różnice istotne statystycznie na niekorzyść IDeg w porównaniu IGLar, obejmujące:

- mniejszą poprawę jakości życia oceniana za pomocą kwestionariusza oceniającego produktywność w cukrzycy: wyniki dla „work productivity score” MD= -6,30, 95% CI=(-11,84; -0,76).

Dla większości pozostałych punktów końcowych dot. skuteczności nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami m.in. w zakresie:

- jakości życia w kwestionariuszu zadowolenia z leczenia cukrzycy (DTSQ),
- zmiany poziomu HbA<sub>1c</sub>,
- odsetka pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> <7%,
- częstości zdarzeń ciężkiej hipoglikemii nocnej,
- liczby zdarzeń ciężkiej hipoglikemii nocnej,
- częstości występowania prawdopodobnie objawowej hipoglikemii,
- zakresu częstości występowania oraz liczby zdarzeń udokumentowanej objawowej hipoglikemii nocnej.

### **Wyniki dla cukrzycy typu 2 – porównanie IDeg vs IDet**

Nie odnaleziono badań randomizowanych bezpośrednio porównujących IDeg vs IDet w populacji chorych z cukrzycą typu 2.

### *Bezpieczeństwo*

### **Wyniki dla cukrzycy typu 1 (terapia basal-bolus) - porównanie IDeg vs IGLar**

Odnotowano istotne statystycznie różnice w zakresie badanych punktów końcowych, obejmujące:

- niekorzystnie większą liczbę zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem w horyzoncie 104 tyg. (BEGIN Basal-Bolus Type 1):  $IRD = 0,010$ , 95% (0,003; 0,0017).
- korzystnie porównywalną lub mniejszą liczbę zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem,
  - $OR = 0,26$ , 95% CI=(0,07; 0,99),  $p = 0,0478$ ;
  - $IRR = 0,224$ , 95% CI=(0,063; 0,794),
- korzystnie mniejszą liczbę zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie IDeg (B) w horyzoncie 16 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata (Birkeland 2011):
  - $IRD = -2,598$ , 95% CI=(-4,414; -0,782),
  - $IRR = 0,715$ , 95% CI=(0,565; 0,905).

Dla wielu punktów końcowych odnotowano brak różnic istotnych statystycznie, m. in. w zakresie:

- liczby zgonów w porównywanych terapiach,
- poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi ogółem,
- punktów końcowych związanych z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi,
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zmiany masy ciała,
- zaburzeń metabolizmu i odżywiania,
- poważnych zdarzeń niepożądanych mających możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem,
- częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.

### **Wyniki dla cukrzycy typu 1 (terapia basal-bolus) - porównanie IDeg vs IDet**

Odnotowano istotne statystycznie różnice w zakresie badanych punktów końcowych, obejmujące:

- niekorzystnie częstsze jest występowanie zdarzeń niepożądanych w grupie IDeg ogółem w horyzoncie 26 tyg. (badanie Davies 2014) w przeliczeniu na pacjento-lata:
  - IRD=0,686, 95% CI=(0,078; 1,294),
  - IRR=1,149, 95% CI=(1,013; 1,303).
- niekorzystnie większy przyrost masy ciała (kg) w grupie IDeg (Davies 2014):
  - horyzont 26 tyg.: MD=1,10, 95% CI=(0,55; 1,65),
  - horyzont 52 tyg.: MD=1,07, 95% CI=(0,47; 1,67).
- korzystnie mniejsza liczba poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie IDeg w horyzoncie 52 tyg.:
  - IRD=-0,12, 95% CI=(-0,229; -0,011),
  - IRR=0,657, 95% CI=(0,46; 0,94).

Dla wielu punktów końcowych odnotowano brak różnic istotnych statystycznie, m. in. w zakresie:

- zgony,
- poważne zdarzenia niepożądane ogółem w horyzoncie 26 tyg.,
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.

### **Wyniki dla cukrzycy typu 2 – porównanie IDeg vs IGLar (terapia skojarzona z OAD)**

Wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść IDeg w porównaniu z IGLar obejmujące:

- większą liczbę znaczących sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych w horyzoncie 26-104 tyg. z zakresie miary względnej (IRR<sub>FE</sub>) w przeliczeniu na pacjento-lata: IRR<sub>FE</sub>=4,7 95% CI=(2,2511; 9,7497),
- większą liczbę zdarzeń w horyzoncie 26 tyg. (wyniki z badania BEGIN Flex) w przeliczeniu na pacjento-lata, IRD=0,053, 95% CI=(0,001; 0,105),

- większą liczbę zdarzeń niepożądanych ogółem w horyzoncie 26 tyg. (wyniki z badania BEGIN EASY PM) w przeliczeniu na pacjento-lata: IRD=1,217, 95% CI=(0,754; 1,680); IRR=1,462, 95% CI=(1,265; 1,691),

Jednocześnie wykazano także istotne statystycznie różnice na korzyść IDeg w porównaniu z IGlar obejmujące:

- mniejszą liczbę zdarzeń związanych z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi – zakażenie górnych dróg oddechowych w horyzoncie 26 tyg., w przeliczeniu na pacjento-lata
  - IRD<sub>FE</sub>=-0,0887, 95% CI=(-0,1581; -0,0192),
  - IRR<sub>FE</sub>=0,5635, 95% CI=(0,3654; 0,8693),
- mniejszą liczbą zakażeń górnych dróg oddechowych w horyzoncie 26 tyg., w przeliczeniu na pacjento-lata: IRD=-0,112, 95% CI=(-0,223; -0,002), (z badania BEGIN FLEX) oraz z badania BEGIN LOW VOLUME:
  - IRD=-0,097, 95% CI=(-0,183; -0,011),
  - IRR=0,389, 95% CI=(0,162; 0,931).

Jednocześnie odnotowano brak różnic istotnych statystycznie w zakresie częstości występowania oraz liczby zdarzeń, wśród których mieściły się:

- zgony,
- poważne zdarzenia niepożądane ogółem,
- poważne zdarzenia niepożądane związane z nowotworami łagodnymi, złośliwymi i nieokreślonymi,
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- zmiany masy ciała,
- zgon z dowolnej przyczyny,
- poważne zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem,
- inne poważne zdarzenia niepożądane.

### **Wyniki dla cukrzycy typu 2 – porównanie IDeg vs IDet**

Nie odnaleziono badań randomizowanych bezpośrednio porównujących insulinę degludec z insuliną detemir w populacji chorych z cukrzycą typu 2.

Wyniki badania BEGIN: ADD TO GLP-1 (odnalezionego przez wnioskodawcę po dacie przeprowadzenia przeglądu systematycznego badań pierwotnych) porównującego insulinę degludec (N=174) z placebo (N=172) w skojarzeniu z liraglutylem i metforminą w populacji chorych z cukrzycą typu 2 przedstawione zostało głównie w kontekście dodatkowej analizy bezpieczeństwa insuliny degludec.

Zaobserwowano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania i liczby:

- zgonów,
- poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem,
- zdarzeń niepożądanych ogółem i
- zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupie insuliny degludec i placebo.

Częstości i liczby zdarzeń poszczególnych raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych (biegunki, zapalenia nosogardła, zwiększenia aktywności lipazy, nudności i zdarzeń niepożądanych związanych z trzustką) były porównywalne w analizowanych grupach.

#### **Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie**

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Tresiba do działań niepożądanych występujących bardzo często (tj.  $\geq 1/10$ ) należała hipoglikemia, co jest zgodne z wynikami analizowanych badań. Ponadto do działań niepożądanych występujących często (tj.  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należały reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- brak jest badań bezpośrednio porównujących insulinę degludec z insuliną NPH i mieszkankami insulinowymi, stanowiącymi komparatory dla ocenianej technologii; założono, że wyższość kliniczna insuliny degludec nad insuliną glargine wskazuje na dominację również względem insuliny NPH i mieszanek insulinowych, co nie ma potwierdzenia w przedstawionych dowodach naukowych;
- brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących stosowanie insuliny degludec z komparatorem, w których oceniano wpływ stosowanych terapii na przeżycie całkowite chorych w długofalowych obserwacjach; okres obserwacji analizowanych badań nie pozwala bezpośrednio wnioskować o bezpieczeństwie w długim okresie, co jest istotne w kontekście długości okresu stosowania insulin w terapii cukrzycy;
- różnice w sposobie dawkowania leku, definiowania punktów końcowych (wiele rodzajów obserwowanych parametrów i sposobów prezentacji danych (względne i bezwzględne), w tym epizodów hipoglikemii (potwierdzonej, udokumentowanej, bezobjawowej), w których liczbę epizodów przedstawiono w postaci liczby epizodów/pacjento-lata lub liczby epizodów/100 pacjento-lat) utrudniają wnioskowanie; należy zaznaczyć, że wyniki te prawdopodobnie w większości przypadków nie odzwierciedlają rzeczywistej liczby zdarzeń raportowanych w badaniu z uwagi na niską dokładność parametrów, na podstawie których je wyznaczono;
- zróżnicowanie schematu dawkowania insuliny degludec w ramach włączonych badań; bez względu na sposób dawkowania oraz metodykę badania przeprowadzono analizę bezpieczeństwa – przyjęto podejście, w którym wnioskowanie oparto o wyniki pochodzące z najdłuższego horyzontu czasowego. Należy mieć na uwadze, że sposób dawkowania może mieć wpływ na uzyskane wyniki.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- porównanie skuteczności i bezpieczeństwa IDeg z komparatorami przeprowadzono w badaniach skonstruowanych z hipotezą *non-inferiority*; większość obserwowanych różnic wyników nie uzyskała istotności statystycznej, a przewaga nad komparatorami została wykazana w niewielkiej ilości punktów końcowych, w tym o ograniczonej wartości klinicznej dla pacjenta, co generuje wątpliwości co do możliwości uzyskania dodatkowych korzyści zdrowotnych w praktyce klinicznej.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*), zgodnie, z którym: [redacted]

## Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualny próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Tresiba (insulina degludec) przeprowadzono z wykorzystaniem niepublikowanych wyników przedłużonych faz odnalezionych badań RCT, z zastosowaniem analizy użyteczności kosztów, w horyzoncie rocznym, z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjenta):

- w cukrzycy typu 1 IDeg porównano z insulinami długodziałającymi (LAA) i insuliną izofanową (NPH), (w oparciu o: BEGIN BB T1 Long i BEGIN Flex T1);
- w cukrzycy typu 2 IDeg porównano z insulinami długodziałającymi (LAA), insuliną izofanową (NPH) i mieszankami insulinowymi (MIX) stosowanymi w połączeniu z doustną terapią przeciwcukrzycową (w oparciu o: BEGIN BB, BEGIN Once Long, BEGIN Low Volume i BEGIN Once Asia).

Uwzględniono koszty insulinoterapii, diagnostyki oraz koszty ciężkich epizodów hipoglikemii.

W cukrzycy typu 1 wyniki analizy wykazały, że:

- stosowanie IDeg w miejsce LAA jest:
  - tańsze i skuteczniejsze z perspektywy NFZ (IDeg dominuje zarówno z, jak i bez RSS),
  - droższe i skuteczniejsze z perspektywy wspólnej - ICUR wyniósł:
    - ██████████/QALY z uwzględnieniem RSS,
    - ██████████/QALY bez uwzględniania RSS;
- stosowanie IDeg w miejsce NPH jest droższe i skuteczniejsze z obu perspektyw – ICUR wyniósł:
  - z perspektywy NFZ:
    - ██████████/QALY z uwzględnieniem RSS,

- 7,2 tys. zł/QALY bez uwzględniania RSS;
- z perspektywy wspólnej:
  - [redacted]/QALY z uwzględnieniem RSS
  - 129 tys. zł/QALY bez uwzględniania RSS.

W cukrzycy typu 2:

- stosowanie IDeg w miejsce LAA jest:
  - tańsze i skuteczniejsze z perspektywy NFZ (IDeg dominuje zarówno z, jak i bez RSS),
  - droższe i skuteczniejsze z perspektywy wspólnej - ICUR wyniósł:
    - [redacted]/QALY z uwzględnieniem RSS,
    - 31 tys. zł/QALY bez uwzględniania RSS;
  - stosowanie IDeg w miejsce NPH jest:
    - tańsze i skuteczniejsze z perspektywy NFZ (IDeg dominuje zarówno z, jak i bez RSS),
    - droższe i skuteczniejsze z perspektywy wspólnej - ICUR wyniósł:
      - [redacted]/QALY z uwzględnieniem RSS,
      - 96 tys. zł/QALY bez uwzględniania RSS;
- stosowanie IDeg w miejsce MIX jest:
  - tańsze i skuteczniejsze z perspektywy NFZ (IDeg dominuje zarówno z, jak i bez RSS)
  - droższe i skuteczniejsze z perspektywy wspólnej - ICUR wyniósł:
    - [redacted]/QALY z uwzględnieniem RSS,
    - 88 tys. zł/QALY bez uwzględniania RSS.

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analizy wrażliwości wskazały na stabilność wyników analizy ekonomicznej, przy czym w analizie deterministycznej największe zmiany ICUR wiązały się z przyjęciem założenia o braku wpływu elastyczności dawkowania na użyteczność pacjentów i wykorzystaniu niższych wartości użyteczności stanu zdrowia (dekrementów użyteczności) związanych z hipoglikemiami zamiast stałej przewagi związanej z terapią IDeg; w przypadku cukrzycy typu 2 znaczna zmiana ICUR następuje dla populacji pacjentów przyjmujących połączenie insuliny bazowej i insuliny bolus (w miejsce insuliny bazowej i doustnych leków przeciwcukrzycowych).

#### *Ceny progowe*

Oszacowane przez wnioskodawcę progowe ceny zbytu netto leku Tresiba:

- dla opakowania 1 500 j.m. wartości oszacowane z perspektywy wspólnej, w zależności od komparatora, wynoszą od 275,10 do 430,12 zł bez RSS i od [redacted] zł z RSS.
- dla opakowania 1 800 j.m. wartości oszacowane z perspektywy wspólnej, w zależności od komparatora, wynoszą od 330,12 do 516,14 zł bez RSS i od [redacted] zł z RSS.

Oszacowane przez wnioskodawcę ceny progowe są wyższe od zaproponowanych.

Oszacowanie cen progowych z perspektywy NFZ jest niemożliwe z uwagi na mechanizm grupy limitowej.

### Ograniczenia analizy

Na wiarygodność oszacowań i wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej ma wpływ kilka czynników:

- analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem niepublikowanych wyników przedłużonych faz odnalezionych badań RCT, co uniemożliwia ich weryfikację;
- przyjęto jednakową skuteczność wszystkich rozpatrywanych komparatorów, mimo iż w analizie klinicznej nie przedstawiono dowodów naukowych dla porównania ocenianej technologii ze wszystkimi komparatorami.

Na niepewność oszacowań i wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej ma wpływ kilka czynników:

- przyjęto roczny horyzont czasowy; należy mieć na uwadze wieloletnie leczenie i przebieg choroby i wynikające z tego konsekwencje zdrowotne, które jeszcze nie są znane.

### Obliczenia własne Agencji

Analizę przeprowadzono przy wykorzystaniu alternatywnych dekrementów użyteczności związanych z nieciężkimi epizodami hipoglikemii w populacji pacjentów z cukrzycą 1 typu (dane publikowane vs. niepublikowane), których wykorzystanie wpływało na zmianę wnioskowania, z uwagi na ich wpływ na szacowane wyniki zdrowotne.

Względem modelu wnioskodawcy wprowadzono następujące zmiany:

1. IRR = 1,076 dla nieciężkich hipoglikemii dziennych;
2. brak różnic (IRR =1) dla nieciężkich hipoglikemii nocnych;
3. zaktualizowano cenę insuliny determir.

Bez zmian pozostawiono przewagę IDeg w zakresie zmniejszenia dawki insuliny oraz w zakresie użyteczności zyskanej w związku z elastycznością dawkowania.

W cukrzycy typu 1 stosowanie IDeg:

- w miejsce LAA jest:
  - tańsze, ale mniej skuteczne z perspektywy NFZ
  - droższe i mniej skuteczne z perspektywy wspólnej (IDeg jest zdominowana).
- w miejsce NPH jest:
  - droższe i mniej skuteczne, niezależnie od przyjętej perspektywy (IDeg jest zdominowana).

Zastosowanie RSS nie ma wpływu na wnioskowanie.

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy 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 o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Wnioskodawca przedstawił badania RCT dowodzące przewagi IDeg nad LAA. LAA nie są jednak refundowanym komparatorem dla populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy nie spełniają kryteriów refundacyjnych określonych jako „cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq$ 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii”.

Zgodnie z wynikami analiz wnioskodawcy technologią o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania jest NPH. Wartości urzędowej ceny zbytu IDeg, oszacowane zgodnie z art. 13 ustawy o refundacji, wynoszą z perspektywy wspólnej:

- dla opakowania 1 500 j.m.: [redacted] z RSS i 141,52 zł bez RSS.
- dla opakowania 1 800 j.m.: [redacted] z RSS i 172,21 zł bez RSS.

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Oceny wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii produktem leczniczym Tresiba (insulina degludec) we wskazaniu cukrzyca u dorosłych, dokonano w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta), przy 30% kategorii odpłatności, w ramach istniejącej grupy limitowej.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty leków (insulin), koszty monitorowania, koszty podania leków i leczenia ciężkich hipoglikemii. Populację pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym oszacowano na: w 1-szym roku refundacji [redacted] i w 2-gim roku [redacted] osób.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją leku Tresiba spowoduje wzrost wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w kwocie 6,1 mln PLN w I roku analizy i 6,3 mln PLN w II roku analizy w wariantcie bez RSS (w tym cukrzycy typu 1 oraz 2 odpowiednio: -712 358 i -730 167 oraz 6 817 497 i 6 987 934). Przy zastosowaniu instrumentu podziału ryzyka [redacted] (w tym cukrzycy typu 1 oraz 2 odpowiednio: - [redacted]).

Wzrost wydatków z perspektywy wspólnej będzie wynosił 76,3 mln PLN w I roku analizy i 78,2 mln PLN w II roku analizy w wariantcie bez RSS oraz odpowiednio [redacted] z uwzględnieniem RSS (w tym cukrzycy typu 1 oraz 2 odpowiednio: [redacted] i [redacted] oraz [redacted] i [redacted] PLN).



Według analizy wrażliwości wnioskodawcy najbardziej na zmianę wyników wpływał scenariusz, w którym nie uwzględniano kosztów leczenia hipoglikemii oraz przyjęcie wariantu maksymalnego analizy (większy odsetek pacjentów skłonnych kupić preparat Tresiba). Brak uwzględnienia kosztów leczenia hipoglikemii testowany w analizie wrażliwości wiązał się ze [redacted] z uwzględnieniem RSS oraz odpowiednio 9,6 mln zł i 9,9 mln zł bez uwzględnienia RSS.

#### Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka czynników:

- populację pacjentów skłonnych do zakupu leku Tresiba szacowano na podstawie podejścia sprzedażowego (łącznie sprzedaż preparatów niezależnie od typu cukrzycy) i badania skłonności do zakupu leku w zależności od ceny, przeprowadzonego przez wnioskodawcę, co wpływa na wiarygodność wyników, gdyż może nie odzwierciedlać rzeczywistej liczby pacjentów jaka wykupi lek po objęciu go refundacją;
- uwzględniono inne dane dotyczące częstości epizodów hipoglikemii niż w analizie klinicznej i ekonomicznej, wykorzystując dane z badań obserwacyjnych, przy czym przyjęto, że częstość epizodów jest taka sama w grupie chorych leczonych insuliną degludec i analogami długodziałającymi.

Na niepewność oszacowań wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- trudność z oszacowaniem wielkości populacji; insulinoterapia może być rozpoczęta u każdego chorego na cukrzycę typu 2 (nie tylko leczonego inną insuliną), wyrażającego życzenie leczenia insuliną; wskazanie podane przez wnioskodawcę umożliwi refundację leku Tresiba u wszystkich pacjentów cierpiących na każdą postać cukrzycy;
- w wariantcie podstawowym analizy uwzględniono wyniki dotyczące ryzyka hipoglikemii pochodzące z badań obserwacyjnych, które z zasady cechują się niższym poziomem wiarygodności, co wpływa na niepewność oszacowań.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Należy zwrócić uwagę, że zaproponowany RSS, zmniejsza cenę jednostkową każdego sprzedanego opakowania leku bez powiązania ze skutecznością nowej zastosowanej terapii. Wskazane byłoby pogłębienie instrumentu, gdyż dane nieopublikowane wskazują na możliwą mniejszą skuteczność terapii niż wykazana w analizie klinicznej. Jednak ta weryfikacja jest trudna. Dla ciężkiej hipoglikemii wyniki nieopublikowane są korzystniejsze dla IDeg, natomiast dla drugiego punktu końcowego takie porównanie już nie jest możliwe, bo w wynikach nieopublikowanych pojawia się punkt końcowy „nieciężka hipoglikemia nocna”, której nie ma w zasadniczej analizie klinicznej.

#### Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

#### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na wprowadzeniu na rynek leków generycznych zawierających etanercept.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy rozwiązanie to pozwoli na uzyskanie oszczędności w wysokości 27,7 mln PLN w horyzoncie czasowym analizy, co pokryje dodatkowe wydatki finansowe związane z refundacją ocenianej technologii (19 478 726 PLN).

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 publikacji odnoszących się do postępowania klinicznego u pacjentów z cukrzycą typu 1. i 2. Stosowanie insuliny bazowych rekomendują m.in. American Diabetes Association (ADA 2016), National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2015), Canadian Diabetes Association (CDA 2013, aktualizacja 2016 dla cukrzycy typu 2), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2013), International Diabetes Federation (IDF 2012), American Diabetes Association ADA 2016, ADA/European Association for the Study of Diabetes EASD, 2012 (aktualizacja 2015).

Tylko American Diabetes Association ADA 2016, ADA/ European Association for the Study of Diabetes EASD, 2012 (akt. 2015), wśród insuliny bazowych możliwych do wykorzystania w terapii wymienia insulinę degludec.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne: Haute Autorité De Santé, HAS 2014, Scottish Medicines Consortium, SMC 2016, jedną wstępną rekomendację pozytywną All Wales Medicines Strategy Group, AWMSG 2016 i jedną rekomendację negatywną National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE 2015.

W pozytywnej rekomendacji HAS wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją (odpłatność 65%).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Tresiba FlexTouch 100 j./ml jest finansowany w 15 krajach, Tresiba Penfill 100 j./ml w 8 krajach, Tresiba FlexTouch 200 j./ml w 7 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), z tego w 3 o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita* (Tresiba FlexTouch 100 j./ml - Grecja 100% w typie 1, 90% w typie 2, Litwa 65%, Słowenia 100% (też Tresiba FlexTouch 200 j./ml)). Ponadto lek jest refundowany także w Bułgarii, Chorwacji i na Cyprze. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W większości krajów finansowanie leku Tresiba jest ograniczone. W części rozpatrywanych krajów stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28.04.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.634(1).2016.MR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Tresiba Penfill, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów Penfill po 3 ml, EAN 5909991107833; Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml, EAN 5909991107857; Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, EAN 5909991107864, na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 109/2016 z dnia 17 października 2016 roku w sprawie oceny leku Tresiba Penfill (insulina degludec) kod EAN: 5909991107833, we wskazaniu: leczenie cukrzycy u dorosłych, Stanowiska Rady Przejrzystości nr 110/2016 z dnia 17 października 2016 roku, w sprawie oceny leku Tresiba FlexTouch (insulina degludec) kod EAN: 5909991107857, we wskazaniu: leczenie cukrzycy u dorosłych, Stanowiska Rady Przejrzystości nr 111/2016 z dnia 17 października 2016 roku w sprawie oceny leku Tresiba FlexTouch (insulina degludec) kod EAN: 5909991107864, we wskazaniu: leczenie cukrzycy u dorosłych.

## **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 109/2016 z dnia 17 października 2016 roku w sprawie oceny leku Tresiba Penfill (insulina degludec) kod EAN: 5909991107833, we wskazaniu: leczenie cukrzycy u dorosłych.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 110/2016 z dnia 17 października 2016 roku w sprawie oceny leku Tresiba FlexTouch (insulina degludec) kod EAN: 5909991107857, we wskazaniu: leczenie cukrzycy u dorosłych.
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 111/2016 z dnia 17 października 2016 roku w sprawie oceny leku Tresiba FlexTouch (insulina degludec) kod EAN: 5909991107864, we wskazaniu: leczenie cukrzycy u dorosłych.
4. Wniosek o objęcie refundacją leku Tresiba (insulina degludec) we wskazaniu: Leczenie cukrzycy u dorosłych. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4350.9.2016