



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Ryzodeg (insulinum
degludecum+insulinum aspartum)
we wskazaniach:
cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku
od 2 lat i powyżej,
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,
cukrzyca o znanej przyczynie
(zgodnie z definicją wg WHO)**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.5.2019

Data ukończenia: 18 kwietnia 2019

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ADA/EASD	American Diabetes Association/ European Association for the Study of Diabetes
ADR	Działania niepożądane związane ze stosowaniem leku (ang. Adverse Drug Reaction)
AE	Analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
aGL	Inhibitory alfa-glukozydazy
AKL	Analiza kliniczna
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB/BIA	Analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BHI	Dwufazowa insulina ludzka (ang. biosynthetic human insulin)
BIAsp	Biaspart
BID	Dwa razy dziennie
BILis	Insulina dwufazowa lispro
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. Body mass index)
CFRD	Cukrzyca związana z mukowiscydozą
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CZN	Cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DiabMedSat	Kwestionariusz do oceny satysfakcji z leczenia cukrzycy (ang. Diabetes Medication Satisfaction)
DPM	Skala do oceny jakości życia (ang. Diabetes Productivity Measure)
DPP-4	Inhibitor dipeptydylo-peptydazy 4 (ang. Dipeptidyl peptidase-4inhibitor)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FBG	Poziom glukozy na czczo we krwi (ang. Fasting Blood Glucose)
FPG	Poziom glukozy na czczo w surowicy (ang. Fasting Plasma Glucose)
GL	Glinidy
GLP-1	Glukagonopodobny peptyd-1 (ang. Glucagon-like peptide-1)
HbA1c	Hemoglobina glikowana (ang. glycated hemoglobin)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IAsp	Insulina aspart
IDegAsp	Insulina degludec + insulina aspart
IDet	Insulina detemir
IDF	International Diabetes Federation
IGlar	Insulina glargine
IGlu	Insulina glulizynowa
ILis	Insulina lispro
IQR	Przedział międzykwartylowy (ang. Interquartile ranges)
ISPAD	International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes

ITR-QOL	Kwestionariusz do oceny jakości życia w leczeniu cukrzycy (ang. Insulin Therapy Related Quality of Life)
ITR-QOLN	Kwestionariusz do oceny jakości życia w leczeniu cukrzycy (ang. Insulin Therapy Related Quality of Life at Night)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia ang. (Intention-To-Treat Analysis)
IU	Jednostka międzynarodowa
IVRS	System w telekomunikacji, umożliwiający interaktywną obsługę osoby dzwoniącej (ang. Interactive voice response system)
IWRS	Interaktywny system internetowy (ang. Interactive web response system)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LAA	Długodziałające analogi insuliny (ang. Ion-gacting insulin analogs)
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LOCF	Metoda ekstrapolacji ostatniej obserwacji (ang. Last observation carried forward)
MD	Średnia różnica (ang. Mean difference)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MET	Metformina
MIXa	Mieszanki insuliny analogowych
MIXh	Mieszanki insuliny ludzkich
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	Liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy w określonym czasie (ang. Number Needed-To-Treat)
NPH	Insulina ludzka o pośrednim czasie działania (ang. neutral protamine Hagedorn)
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. New York Heart Association)
OAD	Doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. oral anti-diabetic drugs)
OD	Raz dziennie
OR	Iloraz szans (ang. Odds ratio)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PIO	Pioglitazon
pMIX	Insuliny zmieszane przed użyciem (ang. Premix insulin)
PO	Poziom odpłatności
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
QoL	Jakość życia (ang. Quality of Life)
RAA	Szybkodziałające analogi insuliny (ang. rapid-acting insulin analogs)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	Bezwzględna różnica ryzyka (ang. Risk Difference)
RHI	Krótkodziałające insuliny ludzkie (ang. regular human insulin)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	Ryzyko względne (ang. Relative Risk)
RWD	Badania efektywności rzeczywistej (ang. real world data)
SD	Odchylenie standardowe (ang. Standard deviation)
SF-36 v2	Kwestionariusz do oceny jakości życia w leczeniu cukrzycy (ang. Short –Form 36 Health Survey version 2)
SGLT-2i	Inhibitor kotransportera 2 glukozy zależnego od jonów sodowych (ang. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor)
SMBG	Samodzielny pomiar glukozy we krwi (ang. Self-measured blood glucose)
SMPG	Samodzielny pomiar glukozy w osoczu (ang. Self-measured plasma glucose)
SU	Sulfonomocznik
T1DM	Cukrzyca typu 1 (ang. type 1 diabetes mellitus)
T2DM	Cukrzyca typu 2 (ang. type 2 diabetes mellitus)
TEAE	Zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania leczenia (ang. treatment emergent adverse events)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TESAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events)
TRIM-D	Kwestionariusz do oceny jakości życia w leczeniu cukrzycy (ang. Treatment Related Impact Measures for Diabetes)
TZD	Tiazolidynodion
UCZ	Urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Preparatów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.2. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.3. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.4. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.5.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.5.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.5.3. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	42
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	47
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	47

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	47
4.3.	Komentarz Agencji	48
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	50
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	50
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	51
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	55
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	55
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	56
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	57
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	59
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	60
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	61
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	62
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	62
5.4.	Komentarz Agencji	64
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	66
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	66
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	67
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	70
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	72
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	74
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	76
6.4.	Komentarz Agencji	76
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	78
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	79
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	80
10.	Kluczowe informacje i wnioski	81
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	85
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	87
13.	Źródła.....	88
14.	Załączniki.....	91

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 15.02.2019
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.4627.2018.3.MN

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Ryzodeg, (Insulinum degludecum+insulinum aspartum), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów 3 ml Penfill, EAN: 5909991371562
 - Wnioskowane wskazania:
 - cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej
 - 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
 - cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dania

Wnioskodawca

Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.
ul. Krakowiaków, 46
02-255 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 15.02.2019, znak PLR.4600.4627.2018.3.MN, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ryzodeg, (insulinum degludecum+insulinum aspartum), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów 3 ml Penfill, EAN: 5909991371562

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 15.03.2019, znak OT.4330.5.2019.AZ.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 1.04.2019 r..

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ryzodeg stosowanego w leczeniu cukrzycy, [REDACTED], Kraków 2018
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Ryzodeg stosowanego w leczeniu cukrzycy, [REDACTED], Kraków 2018
- Analiza ekonomiczna dla leku Ryzodeg stosowanego w leczeniu cukrzycy, [REDACTED], Kraków 2018
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Ryzodeg stosowanego w leczeniu cukrzycy, [REDACTED], Kraków 2018
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Ryzodeg zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4330.5.2019.AZ.2.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.2. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Ryzodeg, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów 3ml Penfill, EAN: 5909991371562
Kod ATC	A10AD06 (Insuliny i analogi insuliny do wstrzykiwań o pośrednim czasie działania lub długodziałające w skojarzeniu z szybko działającymi)
Substancja czynna	Insulina degludec, insulina aspart
Wnioskowane wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej 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 cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)
Dawkowanie	<p>Ryzodeg może być stosowany raz lub dwa razy na dobę z głównym(i) posiłkiem(ami). W razie potrzeby pacjent może zmienić czas podawania, o ile produkt leczniczy jest stosowany raz na dobę z największym posiłkiem.</p> <p>Siła działania analogów insuliny, w tym produktu leczniczego Ryzodeg, wyrażana jest w jednostkach. Jedna (1) jednostka tej insuliny odpowiada 1 jednostce międzynarodowej insuliny ludzkiej, 1 jednostce insuliny glargine, 1 jednostce insuliny detemir i 1 jednostce dwufazowej insuliny aspart</p> <p>U pacjentów z cukrzycą typu 2, ten produkt leczniczy może być stosowany samodzielnie, w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi i w skojarzeniu z insuliną szybko działającą (bolus).</p> <p>W cukrzycy typu 1, Ryzodeg jest stosowany w skojarzeniu z insuliną krótko- i (lub) szybko działającą podawaną z pozostałymi posiłkami.</p> <p>Ryzodeg należy podawać zgodnie z indywidualnym zapotrzebowaniem pacjenta. Zaleca się, aby dostosowanie dawki było oparte przede wszystkim na pomiarach stężenia glukozy w osoczu na czczo.</p> <p>Dostosowanie dawki może być konieczne, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w czasie równocześnie występujących chorób.</p>
Droga podania	Ryzodeg jest podawany podskórnym przez wstrzyknięcie w powłoki jamy brzusznej, ramię lub udo. W celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii, miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Insulina degludec i insulina aspart wiążą się swoiście z ludzkimi receptorami insuliny i dają te same efekty farmakologiczne co insulina ludzka.</p> <p>Działanie insuliny polega na zmniejszaniu stężenia glukozy we krwi, które występuje, gdy insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych, ułatwiając wychwyt glukozy, oraz jednoczesnym hamowaniu uwalniania glukozy z wątroby.</p>

Źródło: ChPL Ryzodeg

3.1.3. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Ryzodeg roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 stycznia 2013 r., EMA Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 września 2017 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat.
Status leku sierociego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL Ryzodeg

3.1.4. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Ryzodeg nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT.

3.1.5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.5.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, dostępny w aptece na receptę
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.5.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	<ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy.

3.1.5.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Ryzodeg, jest węższe od wskazania rejestracyjnego, tj. leczenia cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat oraz takie samo jak wskazania refundacyjne długodziałających analogów insulin refundowanych w ramach grupy limitowej 14.3 Hormony trzustki - długodziałające analogi insulin.

Grupa limitowa

Wnioskodawca założył, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Ryzodeg (insulina degludecum+insulina aspart) będzie on finansowany w ramach

Biorąc pod uwagę że produkt leczniczy Ryzodeg jako preparat złożony składa się z dwóch substancji czynnych, z których insulina aspart (IAsp), stanowiąca 30% leku, jest refundowana w ramach grupy limitowej 14.1 Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich, a insulina degludecum (IDeg), stanowiąca 70% leku, jako długodziałający analog insuliny (LAA) mogłaby być refundowana w ramach grupy 14.3., na co zwrócono uwagę także w piśmie z dn. 15.05.2019 (znak: OT.4330.5.2019.AZ.2) ws. niespełnienia wymagań minimalnych (rozdz. 11). Wnioskodawca uzupełnił AWB o dodatkowy wariant analizy wrażliwości, w którym sprawdzano (szczegóły: rozdz. 6.3.2)

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej lek Ryzodeg ma być dostępny w aptece na receptę przy odpłatności [redacted]. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętych poziomów odpłatności za lek.

Instrument dzielenia ryzyka

[redacted]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Cukrzyca jest to grupa chorób metabolicznych charakteryzująca się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny (PTD 2018).

Etiologia i patogenez

Cukrzyca typu 1 to choroba autoimmunologiczna lub idiopatyczna, która – na skutek zniszczenia komórek β trzustki – prowadzi zwykle do bezwzględnego niedoboru insuliny, hormonu peptydowego o działaniu ogólnoustrojowym, niezbędnego do metabolizmu węglowodanów, a także białek i tłuszczów. Typ 1 występuje u 10–20% wszystkich chorych na cukrzycę (Raport IOZ 2018).

Cukrzyca typu 2 to choroba wynikająca z postępującego zaburzenia wydzielania insuliny z towarzyszącą insulinoopornością tkanek. Typ 2 stanowi ok. 80–90% przypadków cukrzycy i dotyczy głównie osób dorosłych, szczególnie w wieku podeszłym. Cukrzycę typu 2 rozpoznaje się jednak u chorych coraz młodszych, nawet u dzieci i nastolatków (Raport IOZ 2018).

Termin „cukrzyca o znanej przyczynie” obejmuje szerokie spektrum przypadków przewlekłej hiperglikemii, wymienionych w etiologicznej klasyfikacji cukrzycy według WHO jako „inne specyficzne typy cukrzycy” (Szymańska-Garbacz 2018). Inne specyficzne typy cukrzycy (...) spowodowane są genetycznymi defektami funkcji komórek β lub działania insuliny (np. cukrzyca monogenowa), chorobami części zewnątrzwydzielniczej trzustki, endokrynopatiami, niektórymi lekami lub środkami chemicznymi, infekcjami, rzadko występującymi procesami immunologicznymi oraz zespołami genetycznymi z towarzyszącą cukrzycą (np. cukrzyca związana z mukowiscydozą – CFRD) (Raport IOZ 2018).

Rozpoznanie choroby

I. Objawy wskazujące na możliwość występowania cukrzycy ze znaczną hiperglikemią:

- nasilona diureza (wielomocz);
- wzmożone pragnienie;
- utrata masy ciała niewytłumaczona celowym odchudzaniem;
- inne, mniej typowe objawy: osłabienie i wzmożona senność, zmiany ropne na skórze oraz stan zapalny narządów moczowo-płciowych.

W przypadku występowania takich objawów należy wykonać oznaczenie glikemii przygodnej.

II. Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej:

- oznaczenie stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej (glikemia przygodna) w chwili stwierdzenia występowania objawów hiperglikemii — jeśli wynosi ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l), wynik ten jest podstawą do rozpoznania cukrzycy;
- przy braku występowania objawów lub przy współistnieniu objawów i glikemii przygodnej < 200 mg/dl ($< 11,1$ mmol/l) należy 2-krotnie (każde oznaczenie należy wykonać innego dnia) oznaczyć glikemię na czczo; jeśli glikemia 2-krotnie wyniesie ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) — rozpoznaje się cukrzycę;
- przy braku występowania objawów hiperglikemii i przygodnej glikemii ≥ 200 mg/dl ($11,1$ mmol/l) należy oznaczyć glikemię na czczo i jeżeli wynosi ona ≥ 126 mg/dl ($7,0$ mmol/l), rozpoznaje się cukrzycę;
- jeśli jednokrotny lub dwukrotny pomiar glikemii na czczo wyniesie 100–125 mg/dl ($5,6$ – $6,9$ mmol/l), a także wówczas, gdy przy glikemii na czczo poniżej 100 mg/dl ($5,6$ mmol/l) istnieje uzasadnione podejrzenie nieprawidłowej tolerancji glukozy lub cukrzycy, należy wykonać doustny test tolerancji glukozy (OGTT, oral glucose tolerance test) (PTD 2018).

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Przewlekły i postępujący charakter choroby sprawia, że długotrwała hiperglikemia powoduje uszkodzenie naczyń krwionośnych oraz nerwów. Jako skutek uszkodzenia małych naczyń krwionośnych (mikroangiopatia) dochodzi do uszkodzenia oczu (retinopatia) i nerek (nefropatia), co może doprowadzić do ślepoty oraz niewydolności nerek. Przyspieszony przez hiperglikemię proces miażdżycy w dużych naczyniach krwionośnych prowadzi do ich uszkodzenia (makroangiopatia), co skutkuje zawałami serca oraz udarami mózgu. Uszkodzenie nerwów prowadzi z kolei do różnych postaci neuropatii (Raport IOZ 2018).

Powikłania cukrzycy podzielić można na ostre oraz przewlekłe. Najpoważniejszymi późnymi powikłaniami cukrzycy są zawał serca i udar mózgu, a także niewydolność nerek, ślepota oraz zespół stopy cukrzycowej (ZSC). Powikłania sercowo-naczyniowe są głównymi przyczynami zgonów i niepełnosprawności pacjentów z tą chorobą. Cukrzyca i jej inne, ostre powikłania mogą być także przyczyną śmierci (Raport IOZ 2018).

Epidemiologia

Szacuje się, że w Polsce ponad 3 mln osób dorosłych choruje na cukrzycę (około 8% ludności Polski). Na cukrzycę typu 1 choruje 6 400 dzieci w wieku 0-14 lat oraz ok. 180 000 osób powyżej 14. r.ż. (Raport IOZ 2018 - wyczerpanie wg oszacowań IDF 2015).

Tabela 5. Cukrzyca w Polsce (wg Raport IOZ 2018)

Chorobowość standaryzowana wiekiem w grupie wiekowej 20–79 lat (%) [przedział niepewności]	Dorośli chorzy w grupie wiekowej 20–79 lat (w tys.) [przedział niepewności]	Dorośli w grupie wiekowej 20–79 lat z nierozpoznaną cukrzycą (w tys.) [przedział niepewności]	Liczba zgonów z powodu cukrzycy w grupie wiekowej 20-79 lat	Liczba dzieci w wieku 0–14 lat z cukrzycą typu 1
6,2 [4,4–22,0]	2229,9 [1637,6–6290,6]	847,5 [848,6–3259,8]	21 483	6400

Aktualne postępowanie medyczne

Każdy typ cukrzycy wymaga leczenia, którego celem jest uzyskanie normoglikemii lub przynajmniej obniżenie poziomu glukozy we krwi. Jednak w zależności od przyczyny tej choroby i stopnia niewydolności komórek β trzustki, w różnych typach lub na różnych etapach zaawansowania cukrzycy, obniżenie poziomu glikemii uzyskuje się za pomocą doustnych leków hipoglikemizujących, insuliny lub jej analogów. Dla sukcesu terapii – oprócz wczesnego rozpoznania oraz wdrożenia leków adekwatnych do etapu rozwoju choroby oraz indywidualnych potrzeb, cech i preferencji chorego – kluczowym elementem powodzenia leczenia jest świadoma postawa pacjenta, rozumiejącego charakter schorzenia. Stanowi ona punkt wyjścia do sukcesu terapii behawioralnej związanej z codzienną dietą oraz aktywnością fizyczną (Raport IOZ 2018).

Osoby z „innymi specyficznymi typami cukrzycy” stanowią heterogenną grupę i często wymagają bardzo zindywidualizowanej terapii, chociażby z racji przebiegu zaostrzeń choroby podstawowej i modyfikacji jej leczenia. Terapię powinno się dostosowywać zarówno do oczekiwań chorego, jak i do wymogów leczenia choroby podstawowej lub współistniejącej (uwzględniając np. konieczność stosowania glikokortykosteroidów), a zarazem dążyć do uzyskania optymalnej kontroli metabolicznej cukrzycy (Szymańska-Garbacz 2018).

Źródło: PTD 2018, Raport IOZ 2018, Szymańska-Garbacz 2018

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2016, 2017 i 2018¹ odnotowano odpowiednio 1 046 087, 1 047 262, 772 214 pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 E10, E11 i E13 (cukrzyca insulinozależna, cukrzyca insulinoniezależna, inne określone postaci cukrzycy) oraz kolejno 150 760, 190 352 i 151 037 pacjentów z ww. rozpoznaniem u których zrefundowano insuliny LAA, z czego u ok. 90% zrefundowano również insuliny bolusowe.

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ

Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej				
NFZ	Liczba pacjentów	2016	2017	2018*

¹ Dane za rok 2018 obejmują okres od stycznia do sierpnia.

Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej			
z rozpoznaniem wg ICD-10: E10	377 972	375 434	268 075
z rozpoznaniem wg ICD-10: E11	652 816	655 654	493 425
z rozpoznaniem wg ICD-10: E13	15 299	16 174	10 714
Łącznie	1 046 087	1 047 262	772 214
z rozpoznaniem wg ICD-10: E10, E11 i E13, u których zrefundowano LAA	150 760	190 352	151 037
z rozpoznaniem wg ICD-10: E10, E11 i E13, u których zrefundowano schemat LAA+bolus	136 612	168 324	133 357
z rozpoznaniem wg ICD-10: E10, E11 i E13, u których zrefundowano MIXa	119 908	114 288	72 395

* Dane za rok 2018 obejmują okres od stycznia do sierpnia.

W kontekście danych NFZ można stwierdzić, że łączna populacja docelowa skalkulowana przez wnioskodawcę w analizie wpływu na budżet w liczbie [redacted] pacjentów rocznie w kolejnych latach refundacji wydaje się być [redacted] (rozd. 6.2.), biorąc pod uwagę, że w 2017 roku liczba pacjentów, u których zrefundowano schemat LAA+bolus (stanowiących część populacji docelowej) była [redacted] od prognozowanej przez wnioskodawcę liczby pacjentów stosujących schemat LAA+bolus w 2019 roku ([redacted]).

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 7. Liczebność populacji wnioskowanej wg eksperta klinicznego

Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie		
	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
cukrzyca typu I u dorosłych	300 tys.	Brak danych	3,5%
cukrzyca typu I u młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej	15 tys.	18,4 / 100 tys. (około 1 300)	1%
cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8%	25 tys.	Ok. 50	30%
cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii	22 tys.	Ok. 50	25%
cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)	40 tys.	Brak danych	5%

Z przedstawionej opinii eksperta klinicznego wynika, że docelowa populacja pacjentów, może wynieść ok. 402 tys. pacjentów rocznie, z czego u ok. 25,6 tys. osób stosowana byłaby oceniana technologia (szacunki własne na podstawie opinii eksperta). Oszacowania eksperta są [redacted] do założeń wnioskodawcy dotyczących liczebności populacji, stosującej produkt leczniczy Ryzodeg w II roku refundacji w analizie wpływu na budżet (rozd. 6.1.2).

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- a) Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- b) National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- c) National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- d) Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- e) National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- f) Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- g) Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- h) New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- i) Trip DataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- j) strony polskich, ogólnoeuropejskich, ogólnosiwiatowych towarzystw naukowych:
 - Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD), <https://cukrzyca.info.pl/>;
 - European Association for the Study of Diabetes (EASD), <https://www.easd.org/>;
 - International Diabetes Federation (IDF), <https://www.idf.org/e-library/guidelines/>;
 - International Society for Paediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), <https://www.ispad.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 26 i 28.03.2019 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono sześć wytycznych dotyczących leczenia cukrzycy typu 2, w tym jedne wytyczne dotyczące populacji pediatrycznej. Według polskich wytycznych PTD 2019 „w wybranych przypadkach, kiedy wprowadzenie insuliny było zbyt długo odwlekane, w wyniku czego u pacjenta występuje nasilona hiperglikemia, a odsetek HbA1c znacznie przekracza cel terapeutyczny, można rozważyć wprowadzenie od razu mieszanek insulinowych”. Jednakże wg wytycznych „nie ma obecnie przekonujących dowodów na większą efektywność terapeutyczną lub bezpieczeństwo mieszanek ludzkich bądź analogowych. Ostateczny wybór preparatu powinien mieć charakter indywidualny, z uwzględnieniem preferencji pacjenta dotyczących liczby posiłków oraz kosztów terapii.” Autorzy amerykańsko-europejskich wytycznych ADA/EASD 2018 nie opowiadają się za stosowaniem mieszanek insulinowych w rutynowej praktyce klinicznej przy intensyfikacji insulinoterapii, szczególnie w przypadku preparatów stosowanych trzy razy dziennie. Według wytycznych skuteczność mieszanek insulinowych jest jednak bardzo wysoka, a wśród zalet należy wymienić mniejszą liczbę iniekcji niż przy schemacie insulina bazowa/bolus stosowanym przed każdym posiłkiem, natomiast wśród wad ryzyko hipoglikemii i częste dostosowywanie dawki w celu uzyskania optymalnej skuteczności. Międzynarodowe wytyczne IDF 2013 dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 u osób starszych wymieniają mieszankę insulinową jako jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu III linii, mieszanki insulinowe jako stosowane w cukrzycy typu 2 są również wymieniane przez kanadyjskie wytyczne Diabetes Canada 2018. W wytycznych Diabetes Canada 2018 TDM2 Children nie odniesiono się do stosowania mieszanek insulinowych.

W przypadku cukrzycy typu 1 polskie wytyczne PTD 2019 wskazują, że insulinoterapia jest jedynym sposobem leczenia, natomiast w części poświęconej cukrzycy typu 1 nie odnoszą się do stosowania mieszanek insulinowych. Kanadyjskie wytyczne Diabetes Canada 2018 TDM1 wskazują, że w przypadku większości dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 mieszanki insulinowe nie są właściwe ze względu na konieczność częstego dostosowywania dawek insuliny u tych pacjentów. Według międzynarodowych wytycznych dedykowanych populacji pediatrycznej ISPAD 2018, u dzieci i młodzieży nie należy stosować gotowych mieszanek insulinowych. W wytycznych Diabetes Canada 2018 TDM1 Children, Diabetes UK Position Statements 2019 oraz ADA 2018 nie odniesiono się do mieszanek insuliny.

W przypadku cukrzycy o znanej przyczynie, polskie wytyczne PTD 2019, w części poświęconej cukrzycy monogenowej i cukrzycy związanej z mukowiscydozą (CFRD) oraz międzynarodowe wytyczne ISPAD - Moran 2018, dotyczące CFRD, nie odnoszą się do stosowania mieszanek insulinowych.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 8. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTD 2019* (Polska)</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><u>Insulinoterapia - Najważniejsze rekomendacje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych na cukrzycę typu 1 insulinoterapia jest jedynym sposobem leczenia. Rekomendowany model stanowi intensywna insulinoterapia realizowana za pomocą wstrzykiwaczy typu pen lub osobistej pompy insulinowej. [A] • U osób z cukrzycą typu 1 preferowane są analogi insuliny ze względu na mniejsze ryzyko hipoglikemii. [A] • Cukrzyca typu 2 ma charakter progresywny. Narastanie zaburzeń patofizjologicznych leżących u jej podłoża, szczególnie defektu komórki beta, powoduje konieczność stopniowej intensyfikacji leczenia, w tym rozpoczęcia insulinoterapii. [B] <p><u>I. Kryteria rozpoczęcia leczenia insuliną w cukrzycy typu 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - niedawno rozpoznana cukrzyca (z możliwością powrotu do typowego algorytmu): • glikemia ≥ 300 mg/dl (16,7 mmol/l) ze współistniejącymi objawami klinicznymi hiperglikemii; - nieskuteczność leczenia bez zastosowania insuliny (HbA1c > 7% mimo intensyfikacji terapii behawioralnej). <p><u>II. Wskazania do zmiany dotychczasowego sposobu leczenia hipoglikemizującego (z terapii doustnymi lekami hipoglikemizującymi, stosowanymi w niektórych przypadkach w połączeniu z agonistą receptora GLP-1) na leczenie skojarzone z insuliną w przypadku stwierdzenia niewyrównania glikemii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - kilkakrotne potwierdzenie utrzymującego się stanu hiperglikemii; oraz - nieskuteczne próby skorygowania potencjalnie usuwalnych przyczyn hiperglikemii (...). <p><u>III. Wskazania do rozpoczęcia insulinoterapii, niezależnie od wartości glikemii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ciąża; - cukrzyca o podłożu autoimmunologicznym (typu 1/LADA) (latent autoimmune diabetes in adults); - cukrzyca związana z mukowiscydozą; - uzasadnione życzenie pacjenta (...). <p><u>V. Algorytm insulinoterapii w cukrzycy typu 2</u></p> <p>Insulina o przedłużonym działaniu (izofanowa - NPH lub analog długodziałający) w jednym wstrzyknięciu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przy hiperglikemii porannej - wieczorem; zastosowanie analogów długodziałających zmniejsza ryzyko hipoglikemii nocnych i ciężkich; - przy normoglikemii na czczo i hiperglikemii w ciągu dnia - rano (do rozważenia wielokrotne wstrzyknięcia preparatu krótkodziałającego/szybkodziałającego insuliny w przypadku hiperglikemii poposiłkowej). <p>W wybranych przypadkach, kiedy wprowadzenie insuliny było zbyt długo odwlekane, w wyniku czego u pacjenta występuje nasilona hiperglikemia, a odsetek HbA1c znacznie przekracza cel terapeutyczny, można rozważyć wprowadzenie od razu mieszanek insulinowych lub intensywnej insulinoterapii, która powinna być brana pod uwagę szczególnie u pacjentów w relatywnie młodym wieku o długim oczekiwanym okresie przeżycia. Nie ma obecnie przekonujących dowodów na większą efektywność terapeutyczną lub bezpieczeństwo mieszanek ludzkich bądź analogowych. Ostateczny wybór preparatu powinien mieć charakter indywidualny, z uwzględnieniem preferencji pacjenta dotyczących liczby posiłków oraz kosztów terapii. (...)</p> <p>W przypadku zapotrzebowania na insulinę bazową > 0,3–0,5 j./kg m.c. na dobę i braku wyrównania glikemii można rozważyć intensyfikację leczenia z wykorzystaniem: mieszanek insuliny, dwufazowego analogu insuliny; można także rozważyć stopniowe dołączenie do insuliny o przedłużonym działaniu (podawanej 1 lub 2 × dziennie) wstrzyknięć insuliny krótkodziałającej/analogu szybkodziałającego do 1–3 posiłków („baza-plus”, intensywna insulinoterapia). Wskazane jest rozważenie odstawienia leków stymulujących wydzielanie insuliny.</p> <p><u>Cukrzyca monogenowa</u></p> <p>Cukrzyca monogenowa stanowi 1–2% wszystkich przypadków cukrzycy. (...) Większość jej form związanych jest z defektem wydzielania insuliny; najczęstsze spośród nich to cukrzyca MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), mitochondrialna oraz noworodkowa. (...)</p> <p>U znaczącego odsetka pacjentów z HNF1A MODY rozwijają się przewlekłe powikłania cukrzycy, dlatego od początku zachorowania należy dążyć do optymalnego wyrównania choroby. Postępowaniem z wyboru (poza okresem ciąży lub obecnością typowych przeciwwskazań) jest wdrożenie pochodnych sulfonilomocznika. Po wyczerpaniu ich skuteczności należy rozważyć terapię skojarzoną z zastosowaniem insuliny, metforminy lub inhibitorów DPP-4 albo monoterapię insuliną. (...)</p> <p>Postępowanie terapeutyczne w cukrzycy mitochondrialnej może obejmować dietę oraz stosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub insuliny, w zależności od stopnia defektu wydzielania insuliny.</p> <p><u>Cukrzyca u osób z mukowiscydozą (cukrzyca związana z mukowiscydozą, CFRD)</u></p> <p>Cukrzyca występuje u około 20% nastolatków i 40–50% dorosłych z mukowiscydozą, stanowiąc najczęstsze schorzenie współistniejące. (...) Leczeniem z wyboru jest insulinoterapia.</p> <p>W wytycznych nie podano definicji siły rekomendacji.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ADA/EADS 2018 (USA/Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia hiperglikemii w cukrzycy typu 2</u></p> <p>Mieszanki insulinowe są wymienione wśród rodzajów insuliny stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 (bez odnoszenia się konkretnych preparatów). Według wytycznych różne rodzaje mieszanek insuliny ludzkiej i analogów insuliny są dostępne i szeroko stosowane w niektórych regionach, mimo tendencji do zwiększonego ryzyka hipoglikemii w porównaniu ze stosowaniem samej insuliny bazowej.</p> <p>Mimo powszechnego stosowania mieszanek insulinowych, autorzy wytycznych nie opowiadają się za ich stosowaniem w rutynowej praktyce klinicznej przy intensyfikacji insulinoterapii, szczególnie w przypadku preparatów stosowanych trzy razy dziennie.</p> <p>Zalety stosowania mieszanek insulinowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - prawie całkowita odpowiedź - teoretycznie nieograniczona skuteczność - mniejsza liczba iniekcji niż przy schemacie insulina bazowa/bolus stosowanym przed każdym posiłkiem - niższy koszt rekombinowanych analogów insuliny ludzkiej. <p>Wady stosowania mieszanek insulinowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hipoglikemia - przybieranie na wadze - konieczność ćwiczeń - częste dostosowywanie dawki w celu uzyskania optymalnej skuteczności - wysoki koszt (poza mieszankami insuliny ludzkich) - może prowadzić do obowiązkowego jedzenia. <p>Skuteczność stosowania mieszanek insulinowych: bardzo wysoka.</p> <p>W wytycznych nie podano poziomu dowodów naukowych ani siły rekomendacji.</p>
<p>IDF 2013 (Świat)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 u osób starszych</u></p> <p>Insulina bazowa lub mieszanka insulinowa zalecane są jako jedna z opcji terapeutycznych w leczeniu III linii. Insulinoterapię należy rozpocząć podawaną raz dziennie insuliną bazową – insuliną długodziałającą (NPH, glargine lub detemir) lub stosując raz lub dwa razy na dobę mieszankę insulinową (dwufazową).</p> <p>Dostępne obecnie rodzaje insuliny (bazowa, mieszanka, okołoposiłkowa) pozwalają na dostosowanie insulinoterapii do indywidualnych potrzeb starszych pacjentów.</p> <p>W wytycznych nie podano poziomu dowodów naukowych ani siły rekomendacji.</p>
<p>Diabetes Canada 2018 TDM2 (Kanada)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Leczenie nowozdiagnozowanych pacjentów z cukrzycą typu 2:</u></p> <p>Pacjenci z dekomensacją metaboliczną (np. znacząca hiperglikemia, ketoza lub niezamierzona utrata wagi) powinni otrzymywać insulinę z lub bez metforminy w celu skorygowania względnego niedoboru insuliny (stopień D, konsensus).</p> <p><u>Dalsze leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2, u których zastosowane leczenie antyhiperglikemiczne nie pozwoliło na osiągnięcie glikemicznego celu terapeutycznego:</u></p> <p>Pacjenci z dekomensacją metaboliczną (np. znacząca hiperglikemia, ketoza lub niezamierzona utrata wagi) powinni otrzymywać insulinę z lub bez metforminy w celu skorygowania względnego niedoboru insuliny (stopień D, konsensus). (...) Insulina może być zastosowana w dowolnym momencie choroby (stopień D, konsensus).</p> <p>U pacjentów, którzy nie osiągnęli celu terapeutycznego przy zastosowaniu nieinsulinowych leków antyhiperglikemicznych, należy raczej rozważyć dodanie insuliny bazowej stosowanej raz dziennie, niż mieszanek insulinowych lub tylko schematu bolus, jeśli ryzyko hipoglikemii jest niskie, a utrata wagi jest priorytetem (stopień B, poziom 2).</p> <p>Jeśli zastosowanie schematów zawierających insulinę bazową i inne środki nie pozwala na optymalną kontrolę glikemii, można dodać insulinę bolusową w czasie głównego posiłku (krótko lub długodziałające analogi).</p> <p>W wytycznych wśród stosowanych mieszanek insulinowych stosowanych w cukrzycy typu 2 wymieniono: dwufazową insulinę aspart, insulinę lizpro z zawiesziną protaminową insuliny lizpro, mieszankę insuliny NPH.</p> <p>W wytycznych nie podano definicji poziomu dowodów naukowych i siły rekomendacji.</p>
<p>Diabetes Canada 2018 TDM2 Children (Kanada)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 u dzieci i młodzieży</u></p> <p>Insulinoterapia jest wymagana u dzieci z poważną dekomensacją metaboliczną w momencie diagnozy (np. DKA, A1C≥9,0%, objawy poważnej hiperglikemii), ale może zostać skutecznie odstawiona po osiągnięciu glikemicznego celu terapeutycznego. W osiągnięciu kontroli metabolicznej skuteczność wykazuje stosowana raz dziennie insulina bazowa (stopień D, poziom 4). Jeśli u pacjenta nie występuje kwasica, należy równolegle z insulinoterapią stosować metforminę (stopień B, poziom 2).</p> <p>U dzieci z cukrzycą typu 2 stabilnych metabolicznie (A1C<9.0% i brak lub zn kome objawy), należy rozpocząć leczenie metforminą w powiązaniu z terapią behawioralną (stopień D, konsensus). W przypadku nieosiągnięcia glikemicznego celu terapeutycznego w ciągu 3-6 miesięcy od momentu diagnozy, należy rozpocząć leczenie insuliną bazową (stopień D, konsensus). Jeśli pomimo stosowania skojarzenia metforminy i insuliny bazowej w dalszym ciągu cele terapeutyczne nie są osiągnięte, należy wprowadzić insulinę okołoposiłkową (stopień D, konsensus).</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do Ryzodegu ani do stosowania mieszanek insulinowych.</p> <p>W wytycznych nie podano definicji poziomu dowodów naukowych i siły rekomendacji.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Diabetes Canada 2018 TDM1 (Kanada) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 1 u pacjentów dorosłych</u> W przypadku większości dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 mieszanki insulinowe nie są właściwe ze względu na konieczność częstego dostosowywania dawek insuliny u tych pacjentów. Preferowane są schematy „basal-bolus” w postaci wielokrotnych iniekcji w ciągu doby lub ciągłej podskórnej infuzji (pompy insulinowe) (poziom dowodów naukowych 1A, siła rekomendacji: A). W wytycznych nie podano definicji poziomu dowodów naukowych i siły rekomendacji.</p>
<p>Diabetes Canada 2018 TDM1 Children (Kanada) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży</u> U dzieci z nowozdiagnozowaną cukrzycą należy rozpocząć insulinoterapię wg schematu „basal-bolus” przy zastosowaniu zindywidualizowanego schematu leczenia (siła rekomendacji L D, konsensus). W wytycznych nie odniesiono się do Ryzodegu ani do stosowania mieszanek insulinowych. W wytycznych nie podano definicji poziomu dowodów naukowych i siły rekomendacji.</p>
<p>ADA 2018 (USA) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży</u> Większość dzieci z cukrzycą typu 1 powinna być leczona intensywną insulinoterapią w postaci wielokrotnych iniekcji w ciągu doby insuliny okolo posiłkowej i insuliny bazowej lub ciągłej podskórnej infuzji insuliny (siła rekomendacji: A). W wytycznych nie odniesiono się do Ryzodegu ani do stosowania mieszanek insulinowych. W wytycznych nie podano definicji poziomu dowodów naukowych i siły rekomendacji.</p>
<p>Diabetes UK Position Statements 2019 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 1 u dorosłych, dzieci, młodzieży i kobiet w ciąży</u> Jako optymalny standard leczenia wytyczne wskazują insulinoterapię w postaci wielokrotnych iniekcji w ciągu doby. W przypadku HbA1C $\geq 8,5\%$ lub pogłębiającej się hipoglikemii zaleca się stosowanie duoterapii. W wytycznych nie odniesiono się do Ryzodegu ani do stosowania mieszanek insulinowych. W wytycznych nie podano definicji poziomu dowodów naukowych i siły rekomendacji.</p>
<p>ISPAD – Danne 2018 ** (Świat) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży</u> - <i>Insulinoterapię należy rozpocząć jak najszybciej po ustaleniu rozpoznania (zwykle w ciągu 6 h, jeśli występuje ketonuria), aby zapobiec dekompensacji metabolicznej i cukrzycowej kwasicy ketonowej (A).</i> - <i>We wszystkich grupach wiekowych celem leczenia musi być substytucja insuliny jak najbardziej przypominająca jej fizjologiczne wydzielanie oraz optymalna kontrola glikemii (A). Jeśli tylko to możliwe, preferuje się stosowanie intensywnej insulinoterapii (z zastosowaniem analogów insuliny lub insuliny krótko działającej/ insuliny NPH [neutral protamine Hagedorn]) (B). Żaden schemat wstrzyknięć insuliny nie naśladuje wystarczająco dobrze jej fizjologicznego wydzielania, niemniej jednak u dzieci i młodzieży nie należy stosować gotowych mieszanek insulinowych (C). Jeśli chory otrzymuje insulinę od jakiejś organizacji niosącej pomoc, zaleca się, aby insulinę krótko działającą i NPH dostarczać jako oddzielne preparaty, a nie gotowe mieszanki insulinowe (E).</i> Mieszanki insulinowe <i>W niektórych krajach stosuje się mieszanki insulinowe (mieszanina o stałej proporcji insuliny podawanej do posiłków oraz insuliny podstawowej [bazowej]), zwłaszcza u dzieci przed okresem pokwitania otrzymujących 2 wstrzyknięcia na dobę. Choć pozwalają one ograniczyć ryzyko błędów w dawkowaniu insuliny, są mało elastyczne, ponieważ nie pozwalają dostosowywać oddzielnie dawek obu rodzajów insuliny. Ta elastyczność jest szczególnie przydatna u dzieci przyjmujących różne porcje pokarmów. Od niedawna dostępne są także mieszanki z szybko działającymi analogami.</i> <i>U młodzieży dwufazowa insulina aspart 30 (30% insuliny aspart i 70% aspart związanej z NPH) podawana łącznie z trzema głównymi posiłkami w skojarzeniu z insuliną NPH stosowaną przed snem była równie skuteczna jak mieszanka insuliny ludzkiej (70% NPH) podawana rano i wieczorem z insuliną krótko działającą, dodawaną do obiadu i kolacji.</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Nie ma jednoznacznych danych wskazujących na to, że mieszanki insuliny u młodszych dzieci są mniej skuteczne, ale pewne dowody wskazują na gorszą kontrolę metaboliczną w trakcie ich stosowania u młodzieży.</i> • <i>W różnych krajach dostępne są mieszanki zawierające różne proporcje insuliny krótko działającej (lub szybko działającej) i NPH, na przykład 10:90, 15:85, 20:80, 25:75, 30:70, 40:60, 50:50, wytwarzane przez różnych producentów.</i> • <i>Mieszanki insulinowe są dostosowane do podawania za pomocą wstrzykiwaczy.</i> • <i>Mieszanki insulinowe pozwalają zmniejszyć liczbę wstrzyknięć u pacjentów, którzy mają problem z przestrzeganiem zalecanego schematu leczenia.</i> W wytycznych nie podano definicji siły rekomendacji.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ISPAD - Moran 2018 (Świat) Konflikt interesów: Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów	<u>Wytyczne dotyczące leczenia cukrzycy związanej z mukowiscydozą u dzieci i młodzieży</u> Pacjenci chorzy na mukowiscydozę, u których występuje cukrzyca związana z mukowiscydożą (CFRD) powinni być leczeni insuliną (siła rekomendacji: A). Pacjenci z hiperglikemią na czczo są leczeni schematem <i>basal-bolus</i> lub skojarzeniem długodziałającej insuliny bazowej i insuliny szybko działającej. U pacjentów bez hiperglikemii na czczo standardem postępowania jest podawanie przed posiłkiem insuliny szybko działającej. Niektórzy pacjenci mogą być leczeni insuliną bazową przyjmowaną w monoterapii. W wytycznych nie odniesiono się do Ryzodegu ani do stosowania mieszanek insulinowych. W wytycznych nie podano definicji siły rekomendacji.

* W wytycznych PTD 2019 w rozdziale dotyczącym insulinoterapii większość tekstu nie uległa zmianom względem wytycznych 2018. Główna modyfikacja to zmiana wartości zapotrzebowania na insulinę bazową (> 0,3–0,5 j./kg m.c. na dobę zamiast wcześniejszego > 30 j. na dobę), przy której można rozważyć intensyfikację leczenia. Ponadto dodano schemat z algorytmem inicjowania i intensyfikacji insulinoterapii. Zamieszczone w tabeli cytaty pochodzą z polskiej wersji wytycznych 2018 i odpowiadają angielskiemu brzmieniu wytycznych PTD 2019.

** tłumaczenie wykonano z wykorzystaniem tłumaczenia poprzednich wytycznych zamieszczonego na portalu Medycyna Praktyczna (Stencel D. Insulinoterapia u dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę, w: Aktualne (2014) wytyczne International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), Medycyna Praktyczna 2016, <https://diabetologia.mp.pl/cukrzyca-u-dzieci/147263.insulinoterapia-u-dzieci-i-mlodziezy-chorochna-cukrzyce>)

ADA - American Diabetes Association; **CFRD** - cukrzyca związana z mukowiscydożą; **EASD** - European Association for the Study of Diabetes; **IDF** – International Diabetes Federation; **ISPAD** – International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes; **PTD** - Polskie Towarzystwo Diabetologiczne; **TDM1** – cukrzyca typu 1; **TDM2** – cukrzyca typu 2

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano 1 opinię eksperta klinicznego, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<p><i>Cukrzyca typu 1 u dorosłych:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • LAA + bolus (szybkodziałający analog insuliny); • NPH + bolus (insulina ludzka szybko działająca); • Insulina szybko działająca w pompie insulinowej; <p><i>Cukrzyca typu 1 u młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • LAA + bolus (szybkodziałający analog insuliny); • NPH + bolus (insulina ludzka szybko działająca); • Insulina szybko działająca w pompie insulinowej; <p><i>Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c ≥8%:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mieszanki insulinowe ludzkie; • Mieszanki insulin analogowych; • LAA + bolus (szybkodziałający analog insuliny) <p><i>Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mieszanki insulinowe ludzkie; • Mieszanki insulin analogowych; • LAA + bolus (szybkodziałający analog insuliny); <p><i>Cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doustne leki przeciwcukrzycowe; • Mieszanki insulinowe (ludzkie lub analogowe); • LAA ± bolus;
Technologia najtańsza	<p><i>Cukrzyca typu 1 u dorosłych oraz cukrzyca typu 1 u młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej: NPH + bolus (insulina ludzka szybko działająca)</i></p> <p><i>Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c ≥8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii: Mieszanki insulinowe ludzkie</i></p> <p><i>Cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO): Doustne leki przeciwcukrzycowe</i></p>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Technologia najskuteczniejsza	<i>Cukrzyca typu 1 u dorosłych oraz cukrzyca typu 1 u młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej: Insulina szybko działająca w pompie insulinowej Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie: LAA + bolus (szybko działający analog insuliny)</i>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<i>Stosowanie aktualnie dostępnych terapii związane jest z wielokrotnymi iniekcjami w ciągu doby (wpływ na obniżenie jakości życia) i wynikającym z tego zwiększonym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Lęk pacjenta przed hipoglikemią wpływa z kolei na niestosowanie się do zaleceń lekarza i przyjmowanie mniejszych dawek leków oraz brak odpowiedniego wyrównania glikemicznego, co może prowadzić do poważnych powikłań.</i>
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<i>Dostęp do nowych terapii, edukacja diabetologiczna, dostęp do specjalistów.</i>
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Brak potencjalnych problemów.</i>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<i>Brak potencjalnych możliwości nadużyć.</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<i>Preparat Ryzodeg wykazuje podobną skuteczność we wszystkich subpopulacjach.</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>nie</u> korzystają ze stosowania ocenianej technologii	<i>Nie istnieją - preparat Ryzodeg wykazuje podobną skuteczność we wszystkich subpopulacjach.</i>
Inne uwagi	<i>Preparat Ryzodeg to insulina dwuanalogowa, składająca się w 70% z insuliny degludec, która jest najbardziej nowoczesnym analogiem długodziałającym insuliny, niestety w Polsce nierefundowanym. Jej stosowanie, w porównaniu z innymi analogami długodziałającymi insulin, związane jest z możliwością przyjęcia mniejszej dawki przy takim samym wyrównaniu glikemicznym, przy jednoczesnej znaczącej redukcji ryzyka wystąpienia hipoglikemii (zgodnie z danymi z badania DEVOTE, stosowanie insuliny degludec, w porównaniu z insuliną glargine, związane jest z redukcją liczby epizodów hipoglikemii ciężkich o 40%, a w przypadku hipoglikemii ciężkich nocnych aż o 54%). Badanie DEVOTE potwierdziło również korzystny profil sercowo-naczyniowy insuliny degludec. Pozostałe 30% składu leku Ryzodeg stanowi insulina aspart – najczęściej stosowana dziś insulina szybko działająca. Dzięki unikalnej formulacji, Ryzodeg jest pierwszą i jedyną insuliną dwuanalogową, co przekłada się na mniejszą liczbę iniekcji wpływając korzystnie na jakość życia pacjentów. Jest czasami określany jako koformulacja (co odróżnia preparat od popularnych „mieszanek” insuliniowych) lub jako preparat dwuanalogowy.</i>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r., obecnie ze środków publicznych w Polsce insuliny (krótko działająca insulina ludzka – RHI, szybko działający analog insuliny – RAA, insulina ludzka o przedłużonym uwalnianiu – NPH, długodziałający analog insuliny – LAA, mieszanki insuliny – MIX) w leczeniu cukrzycy finansowane są w ramach grup limitowych 14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej oraz 14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane w leczeniu cukrzycy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich								
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	05909990915613	85,68	89,96	97,62	ryczałt	9,08
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990238323	89,68	94,16	97,62	ryczałt	13,29
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990347124	90,29	94,80	97,62	ryczałt	13,92
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990348121	90,29	94,80	97,62	ryczałt	13,92
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991022921	80,46	84,48	97,22	ryczałt	4,00
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991023027	80,46	84,48	97,22	ryczałt	4,00
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991023126	80,46	84,48	97,22	ryczałt	4,00
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991023324	80,46	84,48	97,22	ryczałt	4,00
Insulini iniectio neutralis	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990237920	81,77	85,86	97,62	ryczałt	4,98
Insulini iniectio neutralis	Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990914715	85,68	89,96	97,62	ryczałt	9,08
Insulinum aspartum	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	05909990879915	115,94	121,74	97,62	ryczałt	40,86
Insulinum aspartum	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3ml	05909990614981	117,56	123,44	97,62	ryczałt	42,56
Insulinum aspartum	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	05909990451814	115,51	121,29	97,62	ryczałt	40,41
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol.po 10 ml	05909990008483	72,10	75,71	65,08	ryczałt	23,99
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł.po 3 ml OPTIPEN	05909990008575	108,15	113,56	97,62	ryczałt	32,68
Insulinum glulisinum	Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz.po 3 ml	05909990617197	108,15	113,56	97,62	ryczałt	32,68
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.po 10 ml	05909990853014	52,65	55,28	65,08	ryczałt	3,57
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990853113	80,84	84,88	97,62	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990853311	80,84	84,88	97,62	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990853519	80,84	84,88	97,62	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.po 10 ml	05909990852314	52,65	55,28	65,08	ryczałt	3,57

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990852413	80,84	84,88	97,62	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.po 10 ml	05909990852017	52,65	55,28	65,08	ryczałt	3,57
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990852116	80,84	84,88	97,62	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990246014	82,26	86,37	97,62	ryczałt	5,49
Insulinum humanum	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990246717	82,26	86,37	97,62	ryczałt	5,49
Insulinum humanum	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990247011	82,26	86,37	97,62	ryczałt	5,49
Insulinum humanum	Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990672448	80,46	84,48	97,22	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990672585	80,46	84,48	97,22	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990672363	80,46	84,48	97,22	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991022525	80,46	84,48	97,22	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991022822	80,46	84,48	97,22	ryczałt	4,00
Insulinum isophanum	Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990348923	81,77	85,86	97,62	ryczałt	4,98
Insulinum isophanum	Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990915019	85,68	89,96	97,62	ryczałt	9,08
Insulinum lisprum	Insulin Lispro Sanofi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml	10 szt.	05909991333553	173,03	181,68	195,24	ryczałt	11,18
Insulinum lisprum	Lipolog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990005536	173,02	181,67	195,24	ryczałt	11,17
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990455010	115,35	121,12	97,62	ryczałt	40,24
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990455614	115,35	121,12	97,62	ryczałt	40,24
Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990692422	114,70	120,44	97,62	ryczałt	39,56
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990915613	85,68	89,96	97,62	ryczałt	9,08
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990238323	89,68	94,16	97,62	ryczałt	13,29

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990347124	90,29	94,80	97,62	ryczałt	13,92
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990348121	90,29	94,80	97,62	ryczałt	13,92
14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insulin								
Insulinum detemirum	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml (Penfil)	05909990005741	201,48	211,55	178,86	30%	103,06
Insulinum glargine	Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909991201982	320,76	336,80	357,72	30%	107,32
Insulinum glargine	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar)	05909990895717	172,80	181,44	178,86	30%	72,95
Insulinum glargine	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990617555	172,80	181,44	178,86	30%	72,95
Insulinum glargine	Semglee, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	05901797710040	114,48	120,20	136,91	30%	41,07
Insulinum glargine	Toujeo, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	10 wstrzykiwaczy SoloStar po 1,5 ml	05909991231538	481,14	505,20	530,33	30%	159,10

Z danych NFZ wynika, iż najczęściej stosowane są insuliny ludzkie, które w roku 2016 i 2017 zrefundowano u ponad 600 tys. pacjentów. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi finansowanymi w leczeniu cukrzycy

Substancja czynna	Liczba leczonych pacjentów		
	2016	2017	2018*
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	190 272	172 813	109 848
Insulini injectio neutralis	768 077	713 61	43 869
Insulinum aspartum	359 112	364 775	255 725
Insulinum glulisinum	55 982	64 482	44 388
Insulinum humanum	619 188	608 676	409 683
Insulinum isophanum	157 825	151 977	96 517
Insulinum lisprum	0	4 146	59 786
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	80 127	78 228	53 161
Insulinum lisprum, injectio neutralis	95 125	104 219	68 083
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	138 062	122 139	74 627
Insulinum detemirum	29 521	30 295	19 274
Insulinum glargine	133 733	181 714	138 825

* Dane za rok 2018 obejmują okres od stycznia do sierpnia.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Cukrzyca typu 1		
schemat „basal-bolus” realizowany za pomocą insulin analogowych tj. LAA + RAA	<ul style="list-style-type: none"> schemat preferowany przez wytyczne w T1DM schemat finansowany ze środków publicznych oceniana interwencja odpowiada schematowi pod względem farmakokinetycznym i kosztowym dostępne dowody naukowe bezpośrednio porównujące IDeg/Asp z IDet + IAsp (AKL Rozdz. 7.2) 	Wybór prawidłowy
Cukrzyca typu 2		
schemat „basal-bolus” realizowany za pomocą insulin analogowych – tj. LAA + RAA.	<ul style="list-style-type: none"> schemat zalecany przez wytyczne w populacji T2DM schemat finansowany ze środków publicznych oceniana interwencja odpowiada schematowi pod względem farmakokinetycznym i kosztowym dostępne dowody naukowe bezpośrednio porównujące IDeg/Asp z IGlar + IAsp (AKL Rozdz. 7.2) 	Wybór prawidłowy
dwufazowe insuliny analogowe (MIX)	<ul style="list-style-type: none"> schemat zalecany przez wytyczne w populacji T2DM jako alternatywa dla schematu „basal-bolus” schemat finansowany ze środków publicznych dostępne dowody naukowe bezpośrednio porównujące IDeg/Asp z BIAsp (AKL Rozdz. 7.2) 	Wybór prawidłowy
Cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)		
[nie wskazano]	brak	<p>Należy zwrócić uwagę, że w APD i AKL wnioskodawcy nie wskazano komparatora dla trzeciego z wnioskowanych wskazań, tj. cukrzycy o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO). W AKL znajduje się jedynie informacja, że w ramach analizy klinicznej poszukiwano także dowodów naukowych dla tej populacji pacjentów (s. 17 AKL), ale takich dowodów nie odnaleziono (s. 26 AKL).</p> <p>Zgodnie z opinią eksperta klinicznego otrzymaną w toku prac nad niniejszą analizą weryfikacyjną (Rozdz. 3.4.2 AWA) aktualnie stosowanymi technologiami lekowymi w populacji z tym wskazaniem są: doustne leki przeciwcukrzycowe, mieszanki insulinowe (ludzkie lub analogowe), LAA ± bolus.</p>

BIAsp – Insulina dwufazowa aspart; **IAsp** – insulina aspart; **IDeg** – insulina degludec; **IDegAsp** - insulina degludec/insulina aspart; **IGlar** - insulina glargine; **LAA** - długodziałający analog insuliny (longacting insulin analog); **MIX** – mieszanka insulin, **RAA** - szybko działający analog insuliny (rapid-acting insulin analog)

W analizach wnioskodawcy zarówno w przypadku cukrzycy typu 1 jak i w przypadku cukrzycy typu 2 komparatorem jest schemat „basal-bolus” realizowany za pomocą insulin analogowych – tj. długodziałający analog insuliny (LAA) + szybko działający analog insuliny (RAA). Dodatkowo w cukrzycy typu 2 jako drugi komparator wskazano dwufazowe insuliny analogowe (MIX). Zdaniem analityków Agencji, biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne praktyki klinicznej i stanowisko eksperta klinicznego, wybór komparatorów należy uznać za zasadny. Należy jednak zwrócić uwagę, że dla trzeciego z wnioskowanych wskazań, tj. cukrzycy o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO), nie wskazano komparatorów (dla tego wskazania nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych). Ponadto warto zaznaczyć, że wnioskodawca w dalszych częściach analiz (tj. analizie klinicznej i analizie ekonomicznej) ograniczył już wybór komparatorów do wybranych substancji czynnych z danych grup leków, opierając się na wynikach odnalezionych porównań klinicznych (tj. IDet + IAsp, IGlar + IAsp, BIAsp). Tym samym nie została zachowana spójność wyboru komparatorów w poszczególnych częściach analiz. W konsekwencji, w analizie ekonomicznej pominięte zostały schematy terapeutyczne w obrębie LAA+RAA oraz MIX, które uwzględniono w analizie wpływu na budżet. Jednocześnie część z pominiętych schematów lekowych stanowią tańsze niż wybrane przez wnioskodawcę połączenia substancji czynnych, przez co wyniki w analizie ekonomicznej mogą być zawyżone.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa IDegAsp (Ryzodeg®) w leczeniu w populacji:

- dorosłych, młodzieży i dzieci od 2 roku życia z cukrzycą typu 1 (T1DM),
- pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM):
 - leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ lub
 - leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii,
- pacjentów z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO).

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia *		Uwagi oceniającego
	Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 2	
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Dorosli, młodzieży i dzieci od 2 r.ż. z cukrzycą typu 1 (T1DM) <p><i>W pierwszej kolejności poszukiwano prac odpowiadających populacji docelowej (zgodnie z wyżej podaną definicją), a w przypadku ich braku do analizy klinicznej kwalifikowano prace przeprowadzone w populacji zbliżonej do populacji docelowej.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z T2DM leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $>8\%$ lub • Pacjenci z T2DM leczonych NPH od co najmniej 6 miesięcy z dokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii. 	W AKL wnioskodawcy nie podano szczegółowych kryteriów włączenia dla trzeciego z wnioskowanych wskazań, tj. cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO). Zamieszczono jedynie następujące informacje „Ponadto poszukiwano dowodów naukowych dla populacji pacjentów z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO)” (AKL s. 19) oraz „W toku przeszukania systematycznego nie odnaleziono także, żadnych doniesień naukowych odnoszących się do populacji pacjentów z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO)” (AKL s. 26).
Interwencja	IDegAsp ± IAsp	IDegAsp ± OAD	Brak uwag
Komparatory	IDet + IAsp w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL	BIAsp ± OAD IGlar + IAsp ± OAD W schemacie dawkowania zgodnym z ChPL	Brak uwag
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • kontrola glikemii: redukcja poziomu HbA1c [%], docelowy poziom HbA1c ($<7,0\%$ lub $6,5\%$, w tym bez hipoglikemii potwierdzonej, ciężkiej), redukcja poziomu FPG [mmol/l] lub FBG [mg/dl], wzrost glikemii poposiłkowej w 8-punktowym lub 9-punktowym SMPG/SMBG, • końcowa dawka insulin/-y [U/kg] lub [U], • przyrost masy ciała [kg], • wzrost współczynnika BMI [kg/m²], • epizody hipoglikemii: częstość hipoglikemii potwierdzonej, wg def. ADA/ISPAD, nocnej lub ciężkiej, ryzyko hipoglikemii potwierdzonej, wg def. ADA/ISPAD, nocnej lub ciężkiej • jakość życia wg skali SF-36, TRIM-D, DPM, DiabMedSat, • zdarzenia niepożądane (TEAE, TESA i in.). <p>W przypadku braku tak zdefiniowanych punktów końcowych uwzględniano inne dostępne w publikacji dane o zbliżonym znaczeniu klinicznym (np. gdy brak FPG uwzględniano dane dla FBG).</p>		Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia *		Uwagi oceniającego
	Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 2	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia w układzie równoległym, • badania opisujące efektywność rzeczywistą (typu RWD - real world data), • badania typu H2H zaprojektowane dla porównania ocenianej interwencji ze wskazanymi komparatorami, • przeglądy systematyczne, • badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania przeprowadzone u ludzi. <p>Badania kwalifikowano pod warunkiem dostępności publikacji pełnotekstowej (rozumianej jako publikacja pełnotekstowa w czasopiśmie naukowym lub raport z badania klinicznego), a wyniki uzupełniano o inne doniesienia naukowe (o ile były dostępne), np. abstrakty, prezentacje lub postery konferencyjne oraz raporty EMA z procesu rejestracyjnego.</p>		Brak uwag
Inne kryteria	Brak		-

BIAsp – insulina dwufazowa aspart; **IAsp** – Insulina aspart; **IDegAsp** – insulina degludec/insulina aspart; **IDet** – insulina detemir; **IGlar** – insulina glargine; **OAD** – doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. Oral Anti-diabetic Drugs); **T1DM** – cukrzyca typu 1 (ang. Type 1 Diabetes Mellitus); **T2DM** – cukrzyca typu 2 (ang. Type 2 Diabetes Mellitus)

* Kryteria wykluczenia: prace, w których IDeg i IAsp podawano w ramach jednego schematu ale nie w postaci jednego preparatu, prace opisujące pojedyncze przypadki, prace porównujące oceniane interwencje z opcjami innymi niż wybrane komparatory, niesystematyczne opracowania wtórne danych pierwotnych, badania pierwotne oraz opracowania wtórne, dla których nie opublikowano publikacji pełnotekstowej, przeglądy systematyczne, w których dokonano przeszukania tylko jednego źródła informacji medycznej i/lub w których analizowana populacja była niezgodna z definicją populacji docelowej (np. dla T2DM populacja mieszana pod względem wcześniejszego leczenia insuliną). Ponadto w przypadku cukrzycy typu 2 wykluczano badania przeprowadzone w populacji pacjentów nie stosujących poprzedniej insulinoaterapii.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz wtórnych, dokonano przeszukania w trzech głównych bazach informacji medycznej tj. MEDLINE przez PubMed, EMBASE, The Cochrane Library, w tym: CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials) i CDSR (The Cochrane Database of Systematic Reviews). Ponadto przeszukano rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu), strony internetowe towarzystw naukowych: ADA (American Diabetes Association), EASD (European Association for the Study of Diabetes), IDF/ISPAD (International Diabetes federation/International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes), strony internetowe producentów leków (NovoNordisk), strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, URPL, WHO). Jako datę wyszukiwania podano 21 grudnia 2018 r. W procesie wyszukiwania korzystano także z referencji odnalezionych doniesień naukowych.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków). W procesie identyfikacji opracowań nie pominięto żadnej z istotnych baz danych. Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE, EMBASE oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji, komparatorów i jednostki chorobowej. Przeszukiwania weryfikacyjne zostały przeprowadzone dnia 8.04.2019 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

1. Badania dotyczące cukrzycy typu 1 (T1DM):
 - a) dwa badania RCT
 - BOOST T1 (9 publikacji),
 - Battelino 2018 (8 publikacji),
2. Badania dotyczące cukrzycy typu 2 (T2DM):
 - a) cztery badania RCT

- BOOST² PREMIX I (7 publikacji),
 - BOOST INTENSIFY ALL (8 publikacji),
 - BOOST PREMIX/ALL 2 (5 publikacji),
 - Philis-Tsimikas 2018 (6 publikacji)
- b) jedno badanie dotyczące skuteczności praktycznej
- Fujimoto 2018

Nie odnaleziono badań dotyczących cukrzycy o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka badań RCT dotyczących T2DM włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
INTENSIFY PREMIX I <u>Źródło finansowania:</u> NovoNordisk	Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie IIIa fazy mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa IDegAsp ± OAD względem BIAsp ± OAD u dorosłych z T2DM (w grupie badanej 54% rasa kaukaska, 45% - azjatycka, 1% - inna). <u>Hipoteza badawcza:</u> non-inferiority/superiority <u>Schemat leczenia w grupie badanej:</u> IDegAsp ± OAD: IDegAsp (Ryzodeg) 100 U/ml BID ze śniadaniem i głównym posiłkiem. OAD: ±MET±DDP-4±PIO w dawce sprzed badania <u>Schemat leczenia w grupie kontrolnej:</u> BIAsp ± OAD: BIAsp 30 (NovoMix, NovoLog; FlexPen): 100 U/ml BID ze śniadaniem i głównym posiłkiem. OAD: ±MET±DDP-4±PIO w dawce sprzed badania <u>Okres interwencji:</u> 26 tyg. <u>Okres obserwacji:</u> 28 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) wiek ≥ 18 lat; 2) T2DM ≥ 6 mies. przed rekrutacją do badania; 3) HbA1c 7,0–10,0% (53–86 mmol/mol); 4) BMI ≤ 40 kg/m ² ; 5) uprzednia terapia typu basal-bolus: pMIX lub sMIX zawierające 20–40% szybko działającej insuliny podawanej OD/BID ± OAD (MET, SU, GL, aGL, DPP-4 lub PIO) w ciągu ≥3 mies. przed rozpoczęciem badania. <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) leczenie insuliną inną niż wymieniona w kryteriach włączenia, stosowanie rosiglitazonu lub GLP-1 w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania; 2) zdiagnozowana w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem badania choroba sercowo-naczyniowa (niewydolność serca stopnia III lub IV wg NYHA, zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa) 3) niekontrolowane, ciężkie nadciśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≥180 mmHg i/lub rozkurczowe ≥100 mmHg); 4) nawracająca ciężka hipoglikemia (≥1 ciężki epizod hipoglikemii w ciągu ostatnich 12 mies.) lub nieświadomość hipoglikemii. <u>Liczba pacjentów:</u> IDegAsp ±OAD: 224 BIAsp ±OAD: 222	SKUTECZNOŚĆ: I-rzędowy PK: zmiana poziomu HbA1c po 26 tyg. Pozostałe PK: docelowy poziom HbA1c <7,0%, docelowy poziom HbA1c <7,0% bez hipoglikemii ciężkiej lub łagodnej w ciągu 12 tyg. leczenia, zmiana stężenia FPG, zmiana masy ciała, 9-punktowy SMPG, jakość życia np. wg DiabMedSat, DPM, TRIM-D, SF-36 v2. BEZPIECZEŃSTWO: AE, epizody hipoglikemii, końcowa dobowy dawka insuliny, wyn ki badań laboratoryjnych. Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: MedDRA v. 13.0
INTENSIFY ALL <u>Źródło finansowania:</u> NovoNordisk	Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie III fazy mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa IDegAsp ± OAD względem BIAsp ± OAD u dorosłych z T2DM w populacji azjatyckiej <u>Hipoteza badawcza:</u> non-inferiority/superiority <u>Schemat leczenia w grupie badanej:</u> IDegAsp ± OAD IDegAsp (Ryzodeg) 100 U/ml BID ze śniadaniem i głównym posiłkiem. OAD: ±MET w dawce sprzed badania <u>Schemat leczenia w grupie kontrolnej:</u> BIAsp ± OAD BIAsp 30 (NovoMix, NovoLog; FlexPen): 100 U/ml BID ze śniadaniem i głównym posiłkiem. OAD: ±MET w dawce sprzed badania <u>Okres interwencji:</u> 26 tyg. <u>Okres obserwacji:</u> 28 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) wiek ≥ 18 lat (≥ 20 lat dla Japończyków i Tajwańczyków); 2) T2DM ≥ 6 mies.; 3) HbA1c 7,0–10,0%; 4) BMI ≤ 35 kg/m ² ; 5) uprzednia insulinoterapia w schemacie basal: pMIX lub sMIX zawierające 20–40% szybko działającej insuliny OD/BID ± MET przed 3 mies. przed rozpoczęciem badania. <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) leczenie OAD (za wyjątkiem MET) w ciągu ostatnich 8 tyg.; 2) stosowanie TZD lub GPL-1 w ciągu ostatnich 3 mies.; 3) stosowanie leków zakłócających znacząco metabolizm glukozy; 4) klinicznie istotna choroba w tym choroba sercowo-naczyniowa zdiagnozowana w ciągu 6 mies., zaburzenia funkcji nerek lub wątroby, niekontrolowane ciężkie nadciśnienie tętnicze, retinopatia proliferacyjna lub cukrzycowy obrzęk płamki wymagające leczenia, nowotwór lub nowotwór w wywiadzie, uzależnienie od alkoholu lub narkotyków, nawracająca ciężka hipoglikemia lub nieświadomość hipoglikemii; 5) inne stany chorobowe (z wyjątkiem związanych z T2DM),	SKUTECZNOŚĆ: I-rzędowy PK: zmiana poziomu HbA1c po 26 tyg. Pozostałe PK: docelowy poziom HbA1c <7,0% lub ≤6,5%, odsetek pacjentów uzyskujących ww. docelowy poziom bez jednoczesnych potwierdzonych hipoglikemii w ciągu ostatnich 12 tyg. leczenia, zmiana FPG, 9-punktowy SMPG, zmiana masy ciała, jakość życia SF-36 v 2. Oraz inne parametry oceniane w ramach kwestionariuszy DiabMedSat, DPM, TRIM-D, BEZPIECZEŃSTWO: AE, epizody hipoglikemii, końcowa dobowy dawka insuliny, wyn ki badań laboratoryjnych, ocena funkcji życiowych, ocena przeciwciał i in.

² W dalszej części analizy klinicznej przyjęto za wnioskodawcą uproszczenie zapisu, tj. nazwy badań BOOST PREMIX I, BOOST INTENSIFY ALL, BOOST PREMIX/ALL 2 opisano z pominięciem przrostka BOOST.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>które mogłyby utrudniać interpretację wyników badania.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> IDegAsp ±OAD: 282 BIAsp30 ± OAD: 142</p>	<p>Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: MedDRA v. 13.1.</p>
<p>INTENSIFY PREMIX/ALL 2</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> NovoNordisk</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie IIIa fazy mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa IDegAsp ±MET względem BIAsp ± MET u dorosłych z T2DM w populacji azjatyckiej.</p> <p><u>Hipoteza badawcza:</u> non-inferiority/superiority</p> <p><u>Schemat leczenia w grupie badanej:</u> IDegAsp ± OAD IDegAsp (Ryzodeg) 100 U/ml BID ze śniadaniem i kolacją OAD: ±MET w dawce sprzed badania</p> <p><u>Schemat leczenia w grupie kontrolnej:</u> BIAsp ± OAD BIAsp 30 (NovoMix; FlexPen): 100 U/ml BID ze śniadaniem i kolacją. OAD: ±MET w dawce sprzed badania</p> <p><u>Okres interwencji:</u> 26 tyg. <u>Okres obserwacji:</u> 31 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) wiek ≥ 18 lat; 2) T2DM ≥ 6 mies.; 3) HbA1c 7,0–10,0%; 4) BMI ≤ 40 kg/m²; 5) insulinoterapia z wykorzystaniem: insuliny bazalnej, pMIX i sMIX podawanej OD/BID ± MET w niezmienionym schemacie przez okres 8 tyg. przed randomizacją.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) stosowanie SU, GL, DPP-4, aGL w ciągu ostatnich 8 tyg. lub stosowanie TZDs i GPL-1 w ciągu 12 tyg. przed pierwszą wizytą 2) przeciwwskazania lub ograniczenia stosowania MET (zgodnie z ChPL); 3) przewidywana zmiana w zakresie stosowanych kointerwencji o znanym wpływie na metabolizm glukozy 4) choroba sercowo-naczyniowa w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą wizytą (np. niewydolność serca stopnia III lub IV wg NYHA, zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa); 5) niekontrolowane, ciężkie nadciśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≥180 mmHg i/lub rozkurczowe ≥100 mmHg); 6) zaburzenia czynności nerek lub wątroby; 7) nawracająca ciężka hipoglikemia lub nieświadomość hipoglikemii; 8) retinopatia proliferacyjna lub cukrzycowy obrzęk plamki wymagające leczenia.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> IDegAsp + OAD: 361 BIAsp 30 + OAD: 182</p>	<p>SKUTECZNOŚĆ: I-rzędowy PK: zmiana poziomu HbA1c po 26 tyg. Pozostałe PK: docelowy poziom HbA1c <7,0% lub ≤6,5%, zmiana stężenia glukozy w osoczu FPG, 2- i 9-punktowy SMPG, jakość życia wg SF-36 oraz inne parametry raportowane przez pacjenta wg TRIM-D, TRIM-D device</p> <p>BEZPIECZEŃSTWO: AE, epizody hipoglikemii, hipoglikemia, zmiana masy ciała, końcowa dobową dawką insuliny, przeciwciała insulinowe, wyniki badań laboratoryjnych oraz ocena funkcji życiowych i in.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: MedDRA v. 20.0.</p>
<p>Philis-Tsimikas 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> NovoNordisk</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie III fazy mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa IDegAsp ± OAD względem IGl + IAsp u dorosłych z T2DM, wymagających intensywnej kacji leczenia.</p> <p><u>Hipoteza badawcza:</u> non-inferiority</p> <p><u>Schemat leczenia w grupie badanej:</u> Okres: 0-26 tyg. IDegAsp ± OAD IDegAsp (Ryzodeg, FlexTouch). 100 U/ml OD z największym posiłkiem OAD: MET, DPP-4, SGLT-2i, aGL. Okres: 26-38 tyg. IDegAsp (Ryzodeg, FlexTouch). 100 U/ml OD/BID z największymi posiłkami. OAD: MET, DPP-4, SGLT-2i, aGL.</p> <p><u>Schemat leczenia w grupie kontrolnej:</u> Okres: 0-26 tyg. IGlar + IAsp ± OAD IGlar (Lantus; pen SoloStar) 100 U/ml OD z zgodnie z ulotką oraz IAsp (NovoRapid/NovoLog, FlexPen) 100 U/ml OD największym posiłkiem OAD: MET, DPP-4, SGLT-2i, aGL. Okres 26-38 tyg. IGlar (Lantus, pen SoloStar). 100 U/ml OD z zgodnie z ulotką oraz IAsp (NovoRapid/NovoLog, FlexPen) 100 U/ml OD/BID/TID OAD: MET, DPP-4, SGLT-2i, aGL. <u>Okres interwencji:</u> 38 tyg. <u>Okres obserwacji:</u> 41 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) wiek ≥ 18 lat (≥ 19 lat dla Algierczyków); 2) T2DM; 3) terapia insulina bazalną przynajmniej 90 dni przed skринingiem; 4) pacjenci uprzednio nieleczeni OAD lub pacjenci ze stałą dawką OAD w ostatnich 90 dniach przed pierwszą wizytą (z wyjątkiem TZD) 5) poziom HbA1c 7,0–10,0% (53-86 mmol/mol); 6) BMI ≤ 45,0 kg/m²</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) przewlekła lub poważna choroba, które mogłyby być zagrożeniem dla bezpieczeństwa pacjenta lub zgodności z protokołem; 2) ostra dekomensacja kontroli glikemii wymagająca intensywnej kacji w leczeniu celem zapobieżenia poważnej dysregulacji metabolizmu węglowodanów (np. kwasicy ketonowej) w ostatnich 90 dniach przed skринingiem oraz pomiędzy skринingiem i randomizacją; 3) zawał mięśnia sercowego, udar, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub przejściowy atak niedokrwienny w ciągu ostatnich 180 dni przed skринingiem oraz pomiędzy badaniem przesiewowym a randomizacją; 4) zaburzenia funkcji nerek lub zaburzenia funkcji wątroby 5) zaburzenia sercowo-naczyniowe stopnia IV wg NYHA, 6) terapia lekami wskazującym na cukrzycę lub otyłość innymi niż określone w kryteriach włączenia w okresie 90 dni przed dniem badań przesiewowych; 8) przewidywane rozpoczęcie lub zmiana w zakresie stosowanych kointerwencji (przez ponad 14 kolejnych dni) o znanym wpływie na metabolizm glukozy.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> IDegAsp ± OAD: 267 IGlar + IAsp ± OAD: 265</p>	<p>SKUTECZNOŚĆ: I-rzędowy PK: zmiana poziomu HbA1c po 26 tyg. Pozostałe PK: zmiana poziomu HbA1c po 38 tyg., docelowy poziom HbA1c <7,0%, zmiana FPG, 9-punktowy SMPG, jakość życia</p> <p>BEZPIECZEŃSTWO: AE, epizody hipoglikemii, hipoglikemia, końcowa dobową dawką insuliny, zmiana masy ciała, wyniki badań laboratoryjnych oraz ocena funkcji życiowych i in.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: MedDRA v 20.1.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
BOOST T1 <u>Źródło finansowania:</u> NovoNordisk	Wieloośrodkowe, randomizowane, dwuramienne, niezaślepienie badanie III fazy mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa IDegAsp + IAsp u dorosłych z T1DM (w grupie badanej 91% rasa kaukaska). <u>Hipoteza badawcza:</u> non-interiority/superiority <u>Schemat leczenia w grupie badanej:</u> IDegAsp: 100 U/ml OD z głównym posiłkiem IAsp (NovoRapid/ NovoLog: FlexPen): 100 U/ml z pozostałymi posiłkami. <u>Schemat leczenia w grupie kontrolnej:</u> IDet (Lewemir: FlexPen): 100 U/ml OD z wieczornym posiłkiem lub przed snem o stałej porze każdego dnia IAsp (NovoRapid/ NovoLog: FlexPen): 100 U/ml przy każdym posiłku. <u>Okres interwencji:</u> faza podstawowa 28 tyg., faza przedłużona 52 tyg. <u>Okres obserwacji:</u> faza podstawowa 28 tyg., faza przedłużona 54 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) wiek ≥ 18 lat; 2) T1DM od ≥ 12 mies.; 3) HbA1c 7,0–10,0%; 4) BMI ≤ 35 kg/m ² ; 5) aktualna terapia insuliną (terapia typu basal-bolus: sMIX i pMIX) od ≥ 12 mies. <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) insulinoterapia w schemacie innym niż wymieniona w kryteriach włączenia w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania lub terapia typu basal-bolus z insuliną bazową podawaną dwa razy dziennie; 2) przewidywana zmiana w zakresie stosowanych kointerwencji o mechanizmie działania zakłócającym metabolizm glukozy; 3) nawracająca poważna hipoglikemia lub nieświadomość hipoglikemii; 4) retinopatia proliferacyjna lub cukrzycowy obrzęk płamki wymagające leczenia; 5) ciąża i karmienie piersią; 6) zaburzenia czynności wątroby lub nerek; 7) klinicznie istotne zaburzenia sercowo-naczyniowe; 8) nowotwór lub inne poważne schorzenia, które mogłyby utrudniać interpretację wyników badania. <u>Liczba pacjentów:</u> IDegAsp + IAsp: 366 IDet + IAsp: 182	SKUTECZNOŚĆ: I-rzędowy PK: zmiana poziomu HbA1c po 26 tyg., Pozostałe PK: docelowy poziom HbA1c $< 7,0\%$, zmiana stężenia FPG, 9-punktowy SMPG; jakość życia wg SF-36 v.2; BEZPIECZENSTWO: AE, epizody hipoglikemii, zmiana masy ciała, końcowa dawka insuliny, wyn ki badań laboratoryjnych oraz ocena funkcji życiowych.
Battelino 2018 <u>Źródło finansowania:</u> NovoNordisk	Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie fazy IIIb mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii IDegAsp + IAsp z terapią IDet + IAsp u dzieci i młodzieży z T1DM (w grupie badanej 93% rasa kaukaska). <u>Hipoteza badawcza:</u> non-interiority/superiority <u>Schemat leczenia w grupie badanej:</u> IDegAsp: 100 U/ml OD z głównym posiłkiem IAsp (NovoRapid/ NovoLog; Penfill): 100 U/ml z pozostałymi posiłkami <u>Schemat leczenia w grupie kontrolnej:</u> IDet (Levemir: Penfill): 100 U/ml OD/BID z wieczornym posiłkiem lub przed snem IAsp (NovoRapid/ NovoLog; Penfill): 100 U/ml przy każdym posiłku. <u>Okres interwencji:</u> 16 tyg. <u>Okres obserwacji:</u> 18 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) wiek 1– <18 lat; 2) insulinoterapia ≥ 3 mies. z całkowitą dzienną dawką insuliny ≤ 2 U/kg; 3) HbA1c $\leq 11\%$ ($\leq 96,7$ mmol/l); 4) T1DM <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) terapia OAD; 2) klinicznie istotne współtowarzyszące choroby <u>Liczba pacjentów:</u> IDegAsp + IAsp: 182 IDet + IAsp: 180	SKUTECZNOŚĆ: I-rzędowy PK: zmiana poziomu HbA1c po Pozostałe PK: zmiana FPG, 4- i 8-punktowy SMPG; BEZPIECZENSTWO: AE, zmiana masy ciała, końcowa dobowo dawka insuliny, epizody hipoglikemii, hiperglikemia, hiperglikemia z kwasicą ketonową, standardowe badania laboratoryjne Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: MedDRA v. 17.0

BIAsp – insulina dwufazowa aspart; **HbA1c** - hemoglobina gl kowana, **FPG** - poziom glukozy na czczo w surowicy (Fasting Plasma Glucose); **IAsp** – Insulina aspart; **IDegAsp** – insulina degludec/insulina aspart; **IDet** – insulina detemir; **IGlar** – insulina glargine; **OAD** – doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. Oral Anti-diabetic Drugs); **SMPG** - samodzielny pomiar glukozy w osoczu (self-measured plasma glucose); **T1DM** – cukrzyca typu 1 (ang. Type 1 Diabetes Mellitus); **T2DM** – cukrzyca typu 2 (ang. Type 2 Diabetes Mellitus)

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań RCT znajduje się w Aneksie B do AKL wnioskodawcy.

Fujimoto 2018

Prospektywne badanie obserwacyjne opisujące skuteczność IDegAsp w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (dane z jednego japońskiego ośrodka). Celem była ocena zmian w zakresie kontroli glikemii oraz jakości życia u pacjentów z T2DM, którzy zmienili leczenie z BIAsp30 lub BHI30 na IDegAsp. Do badania zakwalifikowano 24 pacjentów, średnia wieku pacjentów wynosiła 68 lat. Okres leczenia w badaniu wynosił 4 mies. i był podzielony na 2 etapy – w pierwszym etapie pacjenci otrzymywali insulinę pMIX (BIAsp30 i BHI30) przez 2 mies. jako kontynuację leczenia sprzed badania, a w drugim etapie otrzymywali insulinę IDegAsp przez kolejne 2 mies. I-rzędowym punktem końcowym była zmiana SD dla porannego poziomu FBG oraz wartość M określająca stopień insulinowrażliwości. Szczegółowy opis badanie przedstawiono w Aneksie B do AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę badań randomizowanych metodą Cochrane, służącą do oceny ryzyka błędu (*bias*), przedstawioną w tabeli poniżej. Ocena badań przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji.

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane

Obszar	BOOST T1		Battelino 2018		INTENSIFY PREMIX I		INTENSIFY ALL		INTENSIFY PREMIX/ALL 2		Philis-Tsimikas 2018
Proces randomizacji	N		N		N		N		NJ		N
Ukrycie kodu alokacji	N		N		N		N		N		N
Zaślepienie pacjentów i personelu	W		W		W		W		W		W
Zaślepienie oceny wyników	N	N	N	N	N	W	N	N	N	N	N
Kompletność danych	N		N		N		N		N		N
Selektywne raportowanie wyników	N		N		N		N		N		N
Inne	N		N		N		N		N		N

N – niskie ryzyko, NJ – niejasne ryzyko, W – wysokie ryzyko

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (Rozdz. 12 AKL):

1. We wszystkich zakwalifikowanych badaniach, niezależnie od populacji (T1DM i T2DM) rodzaj stosowanej interwencji nie podlegał zaślepieniu, z uwagi na różnice w schematach dawkowania i/lub odmienne czynności związane z przygotowaniem leku do użycia (np. konieczność resuspencji insuliny BIAsp) w grupie badanej i grupie kontrolnej. Podejście takie stanowi rutynę w badaniach dotyczących insulinoterapii, gdyż z uwagi na sposób działania insuliny oraz konieczność wykonywania samokontroli glikemii przez pacjentów utrzymanie zaślepienia byłoby w praktyce niemożliwe. Potwierdzeniem tego są wytyczne EMA, zgodnie z którymi w badaniach dotyczących cukrzycy dopuszczalny jest brak zaślepienia, gdy niemożliwe jest jego zastosowanie niezależnie od powodu. Ponadto we wszystkich zakwalifikowanych pracach głównym punktem końcowym była zamiana HbA1c, czyli parametru laboratoryjnego, który analizowano w centralnym laboratorium w związku z czym istnieje niewielkie ryzyko błędu systematycznego związanego z oceną tego parametru.
2. Wszystkie zakwalifikowane do analizy klinicznej prace ukierunkowano na ocenę redukcji poziomu HbA1c, który należy do grona zastępczych punktów końcowych (surogatów), tym niemniej w licznych doniesieniach naukowych wykazywano jego związek z istotnymi klinicznie punktami końcowymi (szczegółowy opis w APD, Rozdz. 2.8.2), dodatkowo w ramach niniejszej analizy klinicznej oprócz oceny zastępczych punktów końcowych dokonano także oceny istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak częstość występowania epizodów hipoglikemii oraz jakość życia.
3. Długość okresu leczenia w badaniu Battelino 2018 wynosiła 16 tyg., a zatem mniej niż w pozostałych pracach, przy czym w opinii EMA oraz badaczy, mając na uwadze wiek badanej populacji, długość okresu interwencji uznano za wystarczającą do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku w populacji docelowej w zakresie ocenianych punktów końcowych.
4. W badaniach podawano pacjentom OAD, z których znaczna część nie jest stosowana w warunkach polskich ze względu na ograniczenia w dostępie do poszczególnych opcji terapeutycznych wynikające z braku finansowania ze środków publicznych. W Polsce oprócz metforminy powszechnie dostępne są natomiast pochodne sulfonolomocznika, przy czym różnice w schematach terapii doustnej pomiędzy populacją badań klinicznych a warunkami polskimi nie odgrywają istotnej roli, gdyż dotychczas dostępne dowody naukowe wskazują, terapia takimi lekami jak DPP-4 czy pioglitazon cechuje się porównywalnym wpływem na glikemię, jak terapia pochodnymi sulfonolomocznika.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

5. W odnalezionych badaniach RTC dla pierwszorzędnego punktu końcowego testowano hipotezę *non-inferiority*, zatem miały one na celu wykazanie, że oceniana interwencja nie jest gorsza od komparatorów. Dopiero po potwierdzeniu tej hipotezy, dla pozostałych punktów końcowych przyjęto hipotezę *superiority*. Według analizy wnioskodawcy: „Zgodnie z wytycznymi FDA i EMA dotyczącymi przeprowadzania badań klinicznych w cukrzycy są to badania typu *treat-to-target*, w ramach których pacjenci leczeni są w celu

osiągnięcia tego samego poziomu glikemii mierzonego parametrem HbA1c. Kontrola glikemii jest testowana za pomocą testów typu *non-inferiority*. W konsekwencji różnice między poszczególnymi schematami terapii są określone przez inne parametry, takie jak np. częstość hipoglikemii (AKL s. 41 – przypis dolny). Jednak zdaniem analityków Agencji tak zaprojektowane badania nie pozwalają na jednoznaczne wnioskowanie o wyższości ocenianej interwencji nad komparatorami.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (Rozdz. 12 AKL):

1. Zakwalifikowane do analizy klinicznej badania zostały przeprowadzone w populacji szerszej aniżeli populacja docelowa zarówno z T1DM i T2DM. Najważniejsze rozbieżności w przypadku populacji z T1DM dotyczyły dolnej granicy wieku pacjentów kwalifikowanych do badania obejmującego populację pediatryczną, tj. kwalifikowano pacjentów wieku co najmniej 1 r.ż. Opisaną rozbieżności nie należy jednak postrzegać jako istotnego ograniczenia, gdyż grupa pacjentów w wieku od 1-6 lat stanowiła ok 23% pacjentów całego badania (brak jest danych odnośnie liczby pacjentów w wieku 1 r.ż., należy jednak przypuszczać że był znacznie niższy niż 23%). W przypadku populacji z T2DM, rozbieżności dotyczyły czasu trwania wcześniejszej terapii, jak również jej rodzaju oraz wartości wyjściowego poziomu HbA1c. Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku populacji z T2DM, kwalifikowano pacjentów u których wcześniejsza insulinoterapia okazała się nieskuteczna w schemacie basal ± OAD lub basal-bolus, a średni wyjściowy poziom HbA1c przekraczał 8%, a zatem populacja uczestnicząca w badaniach choć nie jest identyczna to pod względem profilu klinicznego zbliżona jest do populacji docelowej, a uzyskane w praktyce klinicznej w Polsce efekty terapeutyczne potencjalnie mogą być nawet większe niż w badaniach klinicznych, gdyż definicja populacji docelowej pochodzi z aktualnej praktyki refundacyjnej LAA w Polsce i została tak dobrana, aby preparaty LAA w ramach refundacji skierować do pacjentów, którzy odniosą największe korzyści.
2. W trakcie ekstrakcji danych napotkano na rozbieżności prezentowanych danych w poszczególnych dokumentach źródłowych. Każdorazowo w takiej sytuacji rozstrzygające znaczenie miały dane z publikacji głównych lub raportu badania klinicznego lub stosowano podejście konserwatywne w przypadku braku możliwości ustalenia prawidłowej wartości.
3. W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników podanych przez autorów badań na wartości imputowane do metaanaliz (np. z SE na SD). Nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych. Ponadto w przypadku niektórych punktów końcowych, np. hipoglikemii w przypadku braku analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania konieczne było wykonanie własnych obliczeń w oparciu o wartości surowe.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Głównym ograniczeniem przeglądu systematycznego wnioskodawcy jest nieodnalezienie dowodów naukowych dotyczących trzeciego z wnioskowanych wskazań, tj. cukrzycy o znanej przyczynie (wg definicji WHO). Co więcej w przypadku tego wskazania nie przedstawiono schematu PICO ani nie dokonano wyboru komparatorów.
2. Odnalezione badania RCT dotyczące pacjentów z cukrzycą typu 2 obejmują tylko pacjentów dorosłych, tymczasem wnioskowane wskazanie dotyczące cukrzycy typu 2 nie zawęży populacji do pacjentów dorosłych.
3. W przeglądzie systematycznym nie odniesiono się do istotności klinicznej zaoserwowanych różnic, dla których wykazano istotność statystyczną.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

CUKRZYCA TYPU 1

Kliniczne punkty końcowe zgodnie z wytycznymi EUnetHTA:

W badaniach RCT dotyczących cukrzycy typu 1 liczbę zgonów pacjentów raportowano w ramach analizy bezpieczeństwa (rozdz. 4.2.1.2 AWA). Dane odnośnie jakości życia przedstawia poniższa tabela.

Tabela 16. Wyniki badań RCT dotyczących cukrzycy typu 1 – ocena jakości życia

Populacja	Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp + IAsp		IDet + IAsp		Porównanie grup MD [95% CI] ^a	p
			N	LSM (SE)	N	LSM (SE)		
TRIM-D ogółem								
pediatryczna	Battelino 2018	16	181	n/o	179	n/o	-	-
dorosłych	BOOST T1	26	319	bd	155	bd	bd	NS
DPM Produktivność życiowa (Life productivity)								
pediatryczna	Battelino 2018	16	181	n/o	179	n/o	-	-
dorosłych	BOOST T1	26	319	bd	155	bd	bd	NS
DPM Wydajność pracy (Work productivity)								
pediatryczna	Battelino 2018	16	181	n/o	179	n/o	-	-
dorosłych	BOOST T1	26	319	0,9 (bd)	155	-2,0 (bd)	2,9 [0,5; 5,2]	IS
DiabMedSat ogółem								
pediatryczna	Battelino 2018	16	181	n/o	179	n/o	-	-
dorosłych	BOOST T1	26	319	bd	155	bd	bd	NS
SF-36 v2 skala fizyczna ogółem								
pediatryczna	Battelino 2018	16	181	n/o	179	n/o	-	-
dorosłych	BOOST T1	26	319	bd	155	bd	bd	NS
SF-36 v2 skala psychiczna ogółem								
pediatryczna	Battelino 2018	16	181	n/o	179	n/o	-	-
dorosłych	BOOST T1	26	319	bd	155	bd	bd	NS

DiabMedSat - kwestionariusz do oceny satysfakcji z leczenia cukrzycy (Diabetes Medication Satisfaction); **DPM** - skala do oceny jakości życia w leczeniu cukrzycy (Diabetes Productivity Measure); **IAsp** – Insulina aspart; **IDegAsp** – insulina degludec/insulina aspart; **IDet** insulina detemir; **LSM** - średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów; **n/o** – nie oceniano; **OL** – okres leczenia; **SF-36 v2** - kwestionariusz do oceny jakości życia (Short-Form 36 Health Survey version 2); **TRIM-D** - kwestionariusz do oceny jakości życia w leczeniu cukrzycy (Treatment Related Impact Measures for Diabetes) uwzględniający obciążenie leczeniem oraz zarządzanie cukrzycą

Wyniki badania BOOST T1 obejmującego dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1, wykazały dla porównania IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp statystycznie istotną różnicę w jakości życia na korzyść IDegAsp + IAsp w zakresie parametru DPM Wydajność pracy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie parametru DPM Produktivność życiowa, ani w zakresie oceny jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariuszy TRIM-D, DiabMedSat, SF-36. W badaniu Battelino 2018 dotyczącym populacji pediatrycznej nie oceniano jakości życia.

Tabela 17. Wyniki badań RCT dotyczących cukrzycy typu 1 – kontrola glikemii, dane ciągłe

Populacja	Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp + IAsp		IDet + IAsp		Porównanie grup MD [95% CI] ^b	p
			N	LSM (SE)	N	LSM (SE)		
Redukcja poziomu HbA1c [%]								
pediatryczna	Battelino 2018	16	177	-0,27 (0,07)	173	-0,23 (0,07)	-0,04 [-0,23; 0,15]	<0,001**
dorosłych	BOOST T1	26	366	-0,75 (0,06)	182	-0,70 (0,08)	-0,05 [-0,18; 0,08]	<0,001**
		52*	366	-0,67 (0,07)	182	-0,57 (0,08)	-0,10 [-0,24; 0,03]	NS

Populacja	Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp + IAsp		IDet + IAsp		Porównanie grup	p
			N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI] ^b	
Redukcja poziomu FPG [mmol/l]								
pediatryczna	Battelino 2018	16	166	-0,04 (0,36)	157	-0,36 (0,37)	0,31 [-0,70; 1,33]	NS
dorosłych	BOOST T1	26	365	-1,65 (0,34)	181	-1,88 (0,34)	0,23 [-0,46; 0,91]	0,74
		52*	365	-2,08 (0,35)	181	-2,01 (0,41)	-0,07 [-0,79; 0,66]	NS
Wzrost glikemii poposiłkowej w 8-punktowym/9-punktowym*** SMPG [mmol/l] / WSZYSTKIE POSIŁKI								
pediatryczna	Battelino 2018	16	149	0,57 (0,28)	150	0,42 (0,29)	0,15 [-0,65; 0,95]	NS
dorosłych	BOOST T1	26	312	1,00 (0,25)	165	0,77 (0,29)	0,24 [-0,27; 0,74]	bd
		52*	315	1,03 (0,24)	164	0,40 (0,28)	0,64 [0,14; 1,14]	<0,05
Wzrost glikemii poposiłkowej w 8-punktowym/9-punktowym*** SMPG [mmol/l] / ŚNIADANIE								
pediatryczna	Battelino 2018	16	147	1,33 (0,46)	153	1,81 (0,47)	-0,49 [-1,79; 0,82]	NS
dorosłych	BOOST T1	26	293	1,08 (0,38)	153	1,65 (0,46)	-0,57 [-1,37; 0,22]	bd
		52*	300	0,98 (0,37)	150	0,96 (0,44)	0,02 [-0,74; 0,78]	bd
Wzrost glikemii poposiłkowej w 8-punktowym/9-punktowym*** SMPG [mmol/l] / OBIAD								
pediatryczna	Battelino 2018	16	155	-0,21 (0,48)	158	-0,38 (0,49)	0,17 [-1,17; 1,51]	NS
dorosłych	BOOST T1	26	292	1,00 (0,37)	152	0,07 (0,43)	0,92 [0,17; 1,68]	<0,05
		52*	293	1,04 (0,36)	155	0,05 (0,42)	0,98 [0,25; 1,72]	<0,05
Wzrost glikemii poposiłkowej w 8-punktowym/9-punktowym*** SMPG [mmol/l] / KOLACJA								
pediatryczna	Battelino 2018	16	147	0,03 (0,51)	147	-0,16 (0,53)	0,19 [-1,27; 1,65]	NS
dorosłych	BOOST T1	26	295	0,65 (0,38)	149	0,52 (0,45)	0,12 [-0,67; 0,92]	bd
		52*	298	0,80 (0,36)	153	0,01 (0,42)	0,80 [0,06; 1,54]	<0,05

*Pacjenci w badaniu BOOST T1 po zakończeniu 26 tyg. okresu interwencji mieli możliwość kontynuacji leczenia w fazie przedłużonej tego badania przez następne 26 tyg., podczas których przyjmowali interwencje przypisane na drodze randomizacji.

** dla punktu końcowego redukcja poziomu HbA1c testowano hipotezę *non-inferiority*

*** w badaniu Battelino 2018 kontrolę glikemii oceniano także za pomocą glikemii poposiłkowej mierzonej 90 min po posiłku w ramach 8-punktowego SMPG, w badaniu BOOST – w ramach 9-punktowego SMPG

HbA1c - hemoglobina glikowana, **FPG** - poziom glukozy na czczo w surowicy (Fasting Plasma Glucose), **SMPG** - samodzielny pomiar glukozy w osoczu (self-measured plasma glucose)

Wyniki badania BOOST T1 obejmującego dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1, wykazały dla I-rzędowego punktu końcowego redukcja poziomu HbA1c, że dla porównania IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp oceniana interwencja nie jest gorsza od komparatora (hipoteza *non-inferiority*). Ponadto wykazano statystycznie istotną różnicę na niekorzyść IDegAsp + IAsp (hipoteza *superiority*) w zakresie parametrów: wzrost glikemii poposiłkowej w 9-punktowym SMPG ocenianej dla wszystkich posiłków łącznie (różnica istotna statystycznie dla 52 tyg. okresu obserwacji, nieistotna dla 26 tyg. obserwacji), wzrost glikemii poposiłkowej w 9-punktowym SMPG po obiedzie (różnica istotna statystycznie dla obu okresów obserwacji), wzrost glikemii poposiłkowej w 9-punktowym SMPG ocenianej po kolacji (różnica istotna statystycznie dla 52 tyg. okresu obserwacji, nieistotna dla 26 tyg. obserwacji). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji poziomu HbA1c, redukcji poziomu FPG, wzrost glikemii poposiłkowej w 9-punktowym SMPG po śniadaniu.

W badaniu Battelino 2018 dotyczącym pacjentów pediatrycznych z cukrzycą typu 1, dla I-rzędowego punktu końcowego redukcja poziomu HbA1c wykazano, że oceniana interwencja nie jest gorsza od komparatora (hipoteza *non-inferiority*). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w kontroli glikemii ocenianej przy pomocy pozostałych punktów końcowych (hipoteza *superiority*).

Tabela 18. Wyniki badań RCT dotyczących cukrzycy typu 1 – kontrola glikemii, dane dychotomiczne

Populacja	Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp + IAsp	IDet + IAsp	Porównanie grup	p
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] ^{ab}	
Docelowy poziom HbA1c <7,0%						
pediatryczna	Battelino 2018	16	n/o	n/o	-	-
dorosłych	BOOST T1	26	90/366 (25)	37/182 (20)	1,35 [0,85; 2,14]	NS
		52	82/366 (22)	31/182 (17)	1,56 [0,94; 2,59]	0,0868
Docelowy poziom HbA1c <7,0% i brak hipoglikemii potwierdzonej						
pediatryczna	Battelino 2018	16	n/o	n/o	-	-
dorosłych	BOOST T1	26	15/337 (5)	5/169 (3)	1,53 [0,54; 4,38]	bd
		52	18/337 (5)	6/169 (4)	1,50 [0,57; 3,97]	NS

Populacja	Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp + IAsp	IDet + IAsp	Porównanie grup OR [95% CI] ^{ab}	p
			n/N (%)	n/N (%)		
Docelowy poziom HbA1c <7,0% i brak hipoglikemii ciężkiej						
pediatryczna	Battelino 2018	16	n/o	n/o	-	-
dorosłych	BOOST T1	26	82/337 (24)	35/169 (21)	1,24 [0,77; 2,02]	NS
		52	74/337 (22)	28/169 (17)	1,54 [0,90; 2,63]	NS

n/o – nie oceniano

Wyniki badania BOOST T1 obejmującego dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1, nie wykazały dla porównania IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka pacjentów, którzy osiągnęli docelowy poziom HbA1c <7,0%, a także w przypadku złożonych punktów końcowych: docelowy poziom HbA1c <7,0% i brak hipoglikemii potwierdzonej oraz docelowy poziom HbA1c <7,0% i brak hipoglikemii ciężkiej. W badaniu Battelino 2018 dotyczącym pacjentów pediatrycznych z cukrzycą typu 1 nie oceniano powyższych punktów końcowych.

Tabela 19. Wyniki badań RCT dotyczących cukrzycy typu 1 – hipoglikemia, dane dychotomiczne

Populacja	Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp + IAsp	IDet + IAsp	Porównanie grup	
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Hipoglikemia potwierdzona						
pediatryczna	Battelino 2018	16	168/181 (93)	164/179 (92)	1,01 [0,95; 1,08]	0,01 [-0,04; 0,07]
dorosłych	BOOST T1	26	341/362 (94)	168/180 (93)	1,01 [0,96; 1,06]	0,01 [-0,04; 0,05]
		52	344/362 (95)	169/180 (94)	1,01 [0,97; 1,06]	0,01 [-0,03; 0,05]
Hipoglikemia wg ADA (ISPAD w przypadku populacji pediatrycznej)						
pediatryczna	Battelino 2018	16	178/181 (98)	170/179 (95)	1,04 [0,996; 1,08]	0,03 [-0,003; 0,07]
dorosłych	BOOST T1	26	352/362 (97)	172/180 (96)	1,02 [0,98; 1,05]	0,02 [-0,02; 0,05]
		52	355/362 (98)	173/180 (96)	1,02 [0,99; 1,05]	0,02 [-0,01; 0,05]
Hipoglikemia ciężka wg ADA (ISPAD w przypadku populacji pediatrycznej)						
pediatryczna	Battelino 2018	16	11/181 (6)	3/179 (2)	3,63 [1,03; 12,78]	NNH = 22 [11; 224]
dorosłych	BOOST T1	26	35/362 (10)	22/180 (12)	0,79 [0,48; 1,31]	-0,03 [-0,08; 0,03]
		52	48/362 (13)	33/180 (18)	0,72 [0,48; 1,08]	-0,05 [-0,12; 0,02]
Hipoglikemia nocna potwierdzona						
pediatryczna	Battelino 2018	16	101/181 (56)	106/179 (59)	0,94 [0,79; 1,13]	-0,03 [-0,14; 0,07]
dorosłych	BOOST T1	26	192/362 (53)	125/180 (69)	0,76 [0,67; 0,88]	NNT = 7 [5; 13]
		52	221/362 (61)	135/180 (75)	0,81 [0,72; 0,92]	NNT = 8 [5; 18]
Hipoglikemia nocna wg ADA						
pediatryczna	Battelino 2018	16	134/181 (74)	134/179 (75)	0,99 [0,88; 1,12]	0,01 [-0,10; 0,08]
dorosłych	BOOST T1	26	232/362 (64)	140/180 (78)	0,82 [0,74; 0,92]	NNT = 8 [5; 18]
		52	256/362 (71)	147/180 (82)	0,87 [0,79; 0,95]	NNT = 10 [6; 28]
Hipoglikemia nocna ciężka wg ADA						
pediatryczna	Battelino 2018	16	1/181 (1)	2/179 (2)	0,49 [0,05; 5,40]	-0,01 [-0,02; 0,01]
dorosłych	BOOST T1	26	10/362 (3)	10/180 (6)	0,50 [0,21; 1,17]	-0,03 [-0,07; 0,01]
		52	13/362 (4)	14/180 (8)	0,93 [0,44; 1,95]	-0,003 [-0,03; 0,02]

Wyniki badania BOOST T1 obejmującego dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1, wykazały dla porównania IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp statystycznie istotnie niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła: hipoglikemia nocna potwierdzona, hipoglikemia nocna wg ADA. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie: hipoglikemii potwierdzonej, hipoglikemii wg ADA, hipoglikemii ciężkiej wg ADA, hipoglikemii nocnej ciężkiej wg ADA.

W badaniu Battelino 2018 dotyczącym pacjentów pediatrycznych z cukrzycą typu 1 w grupie IDegAsp + IAsp zaobserwowano statystycznie istotnie wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia ciężka wg ISPAD. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla pozostałych rodzajów hipoglikemii.

Ponadto w grupie IDegAsp + IAsp w badaniu dotyczącym pacjentów dorosłych stwierdzono statystycznie istotną niższą częstość występowania epizodów hipoglikemii na pacjenta na rok w przypadku następujących rodzajów hipoglikemii: hipoglikemia nocna potwierdzona, hipoglikemia nocna wg ADA, hipoglikemia nocna wg ADA, hipoglikemia wg ADA - różnica istotna statystycznie dla 52 tyg. leczenia (szczegółowe dane AKL wnioskodawcy, Tab. 13 s. 44). W badaniu dotyczącym pacjentów pediatrycznych nie wykazano istotnych statystycznie różnic w

zakresie częstości występowania epizodów hipoglikemii na pacjenta na rok (szczegółowe dane AKL wnioskodawcy, Tab. 11 s. 43).

Tabela 20. Wyniki badań RCT dotyczących cukrzycy typu 1 – końcowa dawka insuliny

Populacja	Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp + IAsp		IDet + IAsp		Porównanie grup MD [95% CI]	p
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Kończowa dobową dawkę insuliny (bazalnej i bolusowej) [U/kg]								
pediatryczna	Battelino 2018	16	181	0,87 (0,29)	179	1,02 (0,40)	-0,15 [-0,22; -0,08]	IS
dorosłych	BOOST T1	26	360	0,86 (0,42)	178	1,00 (0,57)	-0,14 [-0,23; -0,05]	bd
		52	360	0,89 (0,49)	178	1,04 (0,65)	-0,15 [-0,26; -0,04]	bd
Kończowa dobową dawkę insuliny bazalnej [U/kg]								
pediatryczna	Battelino 2018	16	181	0,36 (0,15)	179	0,50 (0,27)	-0,14 [-0,19; -0,09]	IS
dorosłych	BOOST T1	26	360	0,37 (0,16)	178	0,46 (0,23)	-0,09 [-0,13; -0,05]	bd
		52	360	0,38 (0,18)	178	0,49 (0,26)	-0,11 [-0,15; -0,07]	bd
Kończowa dobową dawkę insuliny bolusowej [U/kg]								
pediatryczna	Battelino 2018	16	181	0,52 (0,19)	179	0,52 (0,22)	0,00 [-0,04; 0,04]	bd
dorosłych	BOOST T1	26	360	0,49 (0,29)	178	0,54 (0,42)	-0,05 [-0,12; 0,02]	NS
		52	360	0,52 (0,34)	178	0,55 (0,48)	-0,03 [-0,11; 0,05]	bd

Wyniki badania BOOST T1 obejmującego dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz badania Battelino 2018 obejmującego populację pediatryczną z cukrzycą typu 1, wykazały dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD statystycznie istotną redukcję końcowej dobowej dawki insuliny (bazalnej i bolusowej) oraz końcowej dobowej dawki insuliny bazalnej. Nie wykazano statystycznych istotnie różnic w zakresie końcowej dobowej dawki insuliny bolusowej.

CUKRZYCA TYPU 2 - IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD

Kliniczne punkty końcowe zgodnie z wytycznymi EUnetHTA:

W badaniach RCT dotyczących porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD w cukrzycy typu 2 liczbę zgonów pacjentów raportowano w ramach analizy bezpieczeństwa (rozdz. 4.2.1.2 AWA). Dane odnośnie jakości życia przedstawia poniższa tabela.

Tabela 21. Wyniki badań RCT dotyczących cukrzycy typu 2, porównanie IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD – ocena jakości życia

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		BIAsp ± OAD		Porównanie grup MD [95% CI] ^a	p/ TH
		N	LSM(SE)	N	LSM (SE)		
TRIM-D ogółem							
INTENSIFY PREMIX I	26	213	2,7 (1,4)	208	3,2 (1,5)	-0,5 [-2,8; 1,8]	NS
INTENSIFY ALL	26	270	3,2 (0,7)	133	1,3 (1,0)	1,9 [-0,4; 4,3]	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	359	4,77 (0,52)	181	4,18 (0,74)	0,59 [-1,19; 2,37]	0,5152
Metaanaliza	26	842	nd	522	nd	0,64 [-0,57; 1,84]	p = 0,36 I ² = 2%
DPM Produktowność życiowa (Life productivity)							
INTENSIFY PREMIX I	26	221	-2,4 (1,9)	214	-2,5 (2,1)	0,1 [-3,2; 3,3]	NS
INTENSIFY ALL	26	276	0,0 (0,9)	137	-3,8 (1,3)	3,8 [1,0; 6,7]	IS
Metaanaliza	26	497	nd	351	nd	2,19 [0,05; 4,33]	p = 0,09 I ² = 64%
DPM Wydajność pracy (Work productivity)							
INTENSIFY PREMIX I	26	155	-0,8 (2,4)	143	-1,8 (2,5)	1,0 [-2,9; 4,9]	NS
INTENSIFY ALL	26	188	2,6 (1,1)	84	-2,4 (1,6)	5,0 [1,4; 8,6]	IS
Metaanaliza	26	343	nd	227	nd	3,16 [0,51; 5,81]	p = 0,14 I ² = 54%
DiabMedSat ogółem							
INTENSIFY PREMIX I	26	222	0,3 (1,5)	218	1,0 (1,5)	-0,6 [-3,1; 1,8]	NS
INTENSIFY ALL	26	277	-0,2 (0,7)	141	-2,7 (0,9)	2,5 [0,3; 4,6]	NS
Metaanaliza	26	499	nd	359	nd	1,15 [-0,46; 2,77]	p = 0,06 I ² = 71%

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		BIAsp ± OAD		Porównanie grup MD [95% CI] ^a	p/ TH
		N	LSM(SE)	N	LSM (SE)		
SF-36 v2 skala fizyczna ogółem							
INTENSIFY PREMIX I	26	223	-0,0 (0,8)	221	0,5 (0,8)	-0,5 [-1,8; 0,7]	NS
INTENSIFY ALL	26	279	-1,2 (0,4)	141	-0,8 (0,5)	-0,4 [-1,5; 0,8]	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	358	0,22 (0,32)	181	-0,19 (0,46)	0,41 [-0,69; 1,51]	0,4646
Metaanaliza	26	860	nd	543	nd	-0,13 [-0,80; 0,54]	p = 0,48 I ² = 0%
SF-36 v2 skala psychiczna ogółem							
INTENSIFY PREMIX I	26	223	1,1 (0,9)	221	1,1 (1,0)	0,0 [-1,6; 1,6]	NS
INTENSIFY ALL	26	279	0,4 (0,5)	141	-1,9 (0,7)	2,3 [0,6; 3,9]	IS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	358	2,00 (0,44)	181	0,83 (0,61)	1,17 [-0,30; 2,65]	0,1193
Metaanaliza	26	860	nd	543	nd	1,14 [0,23; 2,04]	p = 0,15 I ² = 48%

DiabMedSat - kwestionariusz do oceny satysfakcji z leczenia cukrzycy (Diabetes Medication Satisfaction); **DPM** - skala do oceny jakości życia w leczeniu cukrzycy (Diabetes Productivity Measure); **IAsp** – Insulina aspart; **IDegAsp** – insulina degludec/insulina aspart; **IDet** – insulina detemir; **SF-36 v2** - kwestionariusz do oceny jakości życia (Short-Form 36 Health Survey version 2); **TRIM-D** - kwestionariusz do oceny jakości życia w leczeniu cukrzycy (Treatment Related Impact Measures for Diabetes) uwzględniający obciążenie leczeniem oraz zarządzanie cukrzycą

Wyniki metaanalizy badań dotyczących cukrzycy typu 2: INTENSIFY PREMIX I, INTENSIFY ALL, INTENSIFY PREMIX/ALL 2, wykazały dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD statystycznie istotną różnicę w jakości życia na korzyść IDegAsp ± OAD w zakresie następujących parametrów: DPM Produktywność życiowa, DPM Wydajność pracy, SF-36 v2 skala psychiczna ogółem. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie: TRIM-D ogółem, DiabMedSat ogółem, SF-36 v2 skala fizyczna ogółem.

Tabela 22. Wyniki badań RCT dotyczących cukrzycy typu 2 – kontrola glikemii, dane ciągłe

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		BIAsp ± OAD		Porównanie grup MD [95% CI]	p/ TH
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)		
Redukcja poziomu HbA1c [%]							
INTENSIFY PREMIX I	26	224	-1,31 (0,09)	222	-1,29 (0,10)	-0,03 [-0,18; 0,13]	<0,001
INTENSIFY ALL	26	280	-1,39 (0,05)	142	-1,44 (0,07)	0,05 [-0,10; 0,20]	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	359	-1,48 (0,05)	182	-1,40 (0,06)	-0,08 [-0,20; 0,05]	0,2430
Metaanaliza	26	863	nd	546	nd	-0,03 [-0,11; 0,05]	p = 0,43, I ² = 0%
Redukcja poziomu FPG [mmol/l]							
INTENSIFY PREMIX I	26	224	-2,80 (0,23)	220	-1,65 (0,24)	-1,14 [-1,53; -0,76]	<0,001
INTENSIFY ALL	26	280	-2,51 (0,12)	140	-1,45 (0,16)	-1,06 [-1,43; -0,70]	<0,001
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	354	-2,99 (0,09)	180	-1,57 (0,13)	-1,42 [-1,74; -1,10]	<0,0001
Metaanaliza	26	858	nd	540	nd	-1,23 [-1,43; -1,02]	p = 0,30 I ² = 17%
Wzrost glikemii poposiłkowej w 9-punktowym SMPG [mmol/l] / WSZYSTKIE POSIŁKI							
INTENSIFY PREMIX I	26	210	2,44 (0,22)	207	2,53 (0,24)	-0,08 [-0,46; 0,29]	NS
INTENSIFY ALL	26	261	3,04 (0,13)	133	2,80 (0,18)	0,24 [-0,17; 0,65]	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	358	-0,57 (0,11)	182	-0,84 (0,15)	0,28 [-0,09; 0,64]	0,1354
Metaanaliza	26	829	nd	522	nd	0,14 [-0,08; 0,36]	p = 0,35 I ² = 5%
Wzrost glikemii poposiłkowej w 9-punktowym SMPG [mmol/l] / ŚNIADANIE							
INTENSIFY PREMIX I	26	206	1,96 (0,32)	204	2,50 (0,34)	-0,54 [-1,09; 0,00]	NS
INTENSIFY ALL	26	256	2,40 (0,19)	129	2,34 (0,26)	0,06 [-0,54; 0,66]	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	356	-1,78 (0,15)	179	-1,86 (0,21)	0,07 [-0,45; 0,59]	0,7831
Metaanaliza	26	818	nd	512	nd	-0,14 [-0,46; 0,18]	p = 0,21 I ² = 36%
Wzrost glikemii poposiłkowej w 9-punktowym SMPG [mmol/l] / OBIAD							
INTENSIFY PREMIX I	26	202	3,68 (0,35)	197	3,64 (0,37)	0,04 [-0,56; 0,64]	NS
INTENSIFY ALL	26	251	4,71 (0,23)	129	4,87 (0,30)	-0,16 [-0,86; 0,54]	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	351	-0,45 (0,17)	179	-0,34 (0,24)	-0,11 [-0,70; 0,48]	0,7131
Metaanaliza	26	804	nd	505	nd	-0,07 [-0,43; 0,29]	p = 0,90 I ² = 0%

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		BIAsp ± OAD		Porównanie grup	p/ TH
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI]	
Wzrost glikemii poposiłkowej w 9-punktowym SMPG [mmol/l] / KOLACJA							
INTENSIFY PREMIX I	26	205	1,62 (0,35)	202	1,29 (0,37)	0,33 [-0,26; 0,92]	NS
INTENSIFY ALL	26	244	2,14 (0,26)	130	1,37 (0,34)	0,77 [-0,02; 1,55]	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	354	0,62 (0,17)	181	-0,60 (0,23)	1,22 [0,66; 1,78]	<0,0001
Metaanaliza	26	803	nd	513	nd	0,79 [0,43; 1,15]	p = 0,10 I ² = 57%

Tabela 23. Wyniki badań RCT dotyczących cukrzycy typu 2 – kontrola glikemii, dane dichotomiczne

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD	BIAsp ± OAD	Porównanie grup	p/ TH
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	
Docelowy poziom HbA1c <7,0%					
INTENSIFY PREMIX I	26	113/224 (50)	108/222 (49)	1,06 [0,70; 1,60]	NS
INTENSIFY ALL	26	135/280 (48)	70/142 (49)	0,94 [0,61; 1,44]	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	201/361 (56)	88/182 (48)	1,42 [0,97; 2,07]	0,0687
Metaanaliza	26	449/865 (52)	266/546 (49)	1,14 [0,90; 1,45]	p = 0,34 I ² = 8%
Docelowy poziom HbA1c <7,0% i brak hipoglikemii potwierdzonej					
INTENSIFY PREMIX I	26	44/202 (22)	29/194 (15)	1,60 [0,94; 2,72]	0,041
INTENSIFY ALL	26	56/256 (22)	17/129 (13)	1,77 [0,97; 3,25]	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	153/348 (42)	48/173 (26)	2,22 [1,47; 3,35]	0,0002
Metaanaliza	26	253/806 (31)	94/496 (19)	1,92 [1,44; 2,55]	p = 0,61 I ² = 0%
Docelowy poziom HbA1c <7,0% i brak hipoglikemii ciężkiej					
INTENSIFY PREMIX I	26	112/202 (55)	97/194 (50)	1,22 [0,79; 1,90]	NS
INTENSIFY ALL	26	134/256 (52)	69/129 (54)	0,88 [0,56; 1,38]	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	197/348 (55)	84/173 (46)	1,47 [1,00; 2,16]	0,0504
Metaanaliza	26	443/806 (55)	250/496 (50)	1,19 [0,94; 1,52]	p = 0,24 I ² = 31%
Docelowy poziom HbA1c <6,5%					
INTENSIFY PREMIX I	26	66/224 (30)	63/222 (28)	1,00 [0,65; 1,56]	NS
INTENSIFY ALL	26	81/280 (29)	39/142 (28)	1,06 [0,66; 1,70]	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	106/361 (29)	54/182 (30)	1,03 [0,68; 1,55]	0,8961
Metaanaliza	26	253/865 (29)	156/546 (29)	1,03 [0,80; 1,32]	p = 0,98 I ² = 0%
Docelowy poziom HbA1c <6,5% i brak hipoglikemii potwierdzonej					
INTENSIFY PREMIX I	26	28/202 (14)	20/194 (10)	1,40 [0,74; 2,64]	NS
INTENSIFY ALL	26	31/256 (12)	13/129 (10)	1,18 [0,58; 2,38]	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	82/348 (23)	26/173 (14)	1,87 [1,13; 3,10]	0,0147
Metaanaliza	26	141/806 (17)	59/496 (12)	1,54 [1,09; 2,17]	p = 0,55 I ² = 0%
Docelowy poziom HbA1c <6,5% i brak hipoglikemii ciężkiej					
INTENSIFY PREMIX I	26	65/202 (32)	59/194 (30)	1,00 [0,63; 1,59]	NS
INTENSIFY ALL	26	81/256 (32)	39/129 (30)	0,98 [0,60; 1,60]	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	105/348 (29)	50/173 (28)	1,11 [0,73; 1,68]	0,6390
Metaanaliza	26	251/806 (31)	148/496 (30)	1,04 [0,80; 1,35]	p = 0,92 I ² = 0%

Wyniki metaanalizy badań dotyczących cukrzycy typu 2: INTENSIFY PREMIX I, INTENSIFY ALL, INTENSIFY PREMIX/ALL 2, wykazały dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD statystycznie istotną różnicę w kontroli glikemii na korzyść IDegAsp ± OAD w zakresie następujących parametrów: średniej różnicy w redukcji poziomu FPG, średniej różnicy we wzroście glikemii poposiłkowej w 9-punktowym SMPG (kolacja), odsetku pacjentów z docelowym poziomem HbA1c <7,0% i równoczesnym brakiem hipoglikemii potwierdzonej, odsetku pacjentów z docelowym poziomem HbA1c <6,5% i równoczesnym brakiem hipoglikemii potwierdzonej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie średniej różnicy w redukcji poziomu HbA1c, we wzroście glikemii poposiłkowej w 9-punktowym SMPG ocenianej dla wszystkich posiłków, śniadania, obiadu, a także w zakresie odsetka pacjentów: z docelowym poziomem HbA1c <7,0%, z docelowym poziomem HbA1c <7,0% i

równoczesnym brakiem hipoglikemii ciężkiej, z docelowym poziomem HbA1c <6,5%, z docelowym poziomem HbA1c <6,5% i równoczesnym brakiem hipoglikemii ciężkiej.

Tabela 24. Wyniki badań RCT dotyczących cukrzycy typu 2 – hipoglikemia.

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD	BIAsp ± OAD	Porównanie grup		p/ TH
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT [95% CI]	
Hipoglikemia potwierdzona						
INTENSIFY PREMIX I	26	148/224 (66)	153/222 (69)	0,96 [0,84; 1,09]	-0,03 [-0,12; 0,06]	bd
INTENSIFY ALL	26	205/279 (74)	107/141 (76)	0,97 [0,86; 1,09]	-0,02 [-0,11; 0,06]	bd
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	169/360 (47)	91/181 (50)	0,93 [0,78; 1,12]	-0,03 [-0,12; 0,06]	bd
Metaanaliza	26	522/863 (60)	351/544 (65)	0,95 [0,88; 1,04]	-0,03 [-0,08; 0,02]	p = 0,94 I ² = 0%
Hipoglikemia wg ADA						
INTENSIFY PREMIX I	26	197/224 (88)	196/222 (88)	1,00 [0,93; 1,07]	-0,003 [-0,06; 0,06]	bd
INTENSIFY ALL	26	263/279 (94)	131/141 (93)	1,01 [0,96; 1,07]	0,01 [-0,04; 0,06]	bd
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	335/360 (93)	154/181 (85)	1,09 [1,02; 1,17]	NNH = 12 [7; 46]	bd
Metaanaliza	26	795/863 (92)	481/544 (88)	1,04 [0,999; 1,08]	0,03 [-0,001; 0,07]	p = 0,11 I ² = 54%
Hipoglikemia ciężka wg ADA						
INTENSIFY PREMIX I	26	7/224 (3)	16/222 (7)	0,43 [0,18; 1,03]	-0,04 [-0,08; 0,0001]	bd
INTENSIFY ALL	26	4/279 (1)	2/141 (1)	1,01 [0,19; 5,45]	0,0002 [-0,02; 0,02]	bd
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	0/360 (0)	6/181 (3)	0,04 [0,002; 0,68]	NNT = 31 [17; 170]	bd
Metaanaliza	26	11/863 (1)	24/544 (4)	0,36 [0,18; 0,72]	NNT = 39 [23; 132]	p = 0,14 I ² = 49%
Hipoglikemia nocna						
INTENSIFY PREMIX I	26	52/224 (23)	80/222 (36)	0,64 [0,48; 0,87]	NNT = 8 [5; 23]	bd
INTENSIFY ALL	26	70/279 (25)	44/141 (31)	0,80 [0,58; 1,11]	-0,06 [-0,15; 0,03]	bd
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	45/360 (13)	35/181 (19)	0,65 [0,43; 0,97]	NNT = 15 [8; 687]	bd
Metaanaliza	26	167/863 (19)	159/544 (29)	0,70 [0,57; 0,84]	NNT = 12 [8; 25]	p = 0,55 I ² = 0%
Hipoglikemia nocna wg ADA						
INTENSIFY PREMIX I	26	102/224 (46)	116/222 (52)	0,87 [0,72; 1,05]	-0,07 [-0,16; 0,03]	bd
INTENSIFY ALL	26	150/279 (54)	73/141 (52)	1,04 [0,86; 1,26]	0,02 [-0,08; 0,12]	bd
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	166/360 (46)	67/181 (37)	1,25 [0,999; 1,55]	NNH = 11 [5; 265]	bd
Metaanaliza	26	418/863 (48)	256/544 (47)	1,03 [0,85; 1,26]	0,02 [-0,08; 0,11]	p = 0,05 I ² = 66%
Hipoglikemia nocna ciężka wg ADA						
INTENSIFY PREMIX I	26	1/224 (<1)	8/222 (4)	0,12 [0,02; 0,98]	NNT = 32 [18; 181]	bd
INTENSIFY ALL	26	1/279 (<1)	0/141 (0)	1,52 [0,06; 37,11]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	0/360 (0)	3/181 (2)	0,07 [0,004; 1,39]	-0,02 [-0,04; 0,004]	bd
Metaanaliza	26	2/863 (<1)	11/544 (2)	0,18 [0,05; 0,66]	NNT = 63 [36; 275]	p = 0,33 I ² = 10%

Wyniki metaanalizy badań dotyczących cukrzycy typu 2: INTENSIFY PREMIX I, INTENSIFY ALL, INTENSIFY PREMIX/ALL 2, wykazały dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła: hipoglikemia ciężka wg ADA, hipoglikemia nocna, hipoglikemia nocna ciężka wg ADA. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie: hipoglikemii potwierdzonej, hipoglikemii wg ADA, hipoglikemii nocnej wg ADA.

Ponadto wyniki metaanalizy wykazały istotną statystycznie różnicę na korzyść IDegAsp ± OAD w zakresie częstości występowania epizodów hipoglikemii nocnej na pacjenta na rok, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości pozostałych rodzajów hipoglikemii (szczegółowe dane AKL wnioskodawcy, Tab. 25 s. 55).

Tabela 25. Wyniki badań RCT dotyczących cukrzycy typu 2 – przyrost masy ciała

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		BIAsp ± OAD		Porównanie grup MD [95% CI]	p/ TH
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Przyrost masy ciała [kg]							
INTENSIFY PREMIX I	26	224	1,7 (3,0)	222	2,2 (2,7)	-0,62 [-1,15; -0,10]^a	IS
INTENSIFY ALL	26	279	1,1 (2,9)	141	1,4 (3,0)	-0,38 [-0,96; 0,21] ^a	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	360	2,81 (2,56)	181	2,26 (2,70)	0,61 [0,15; 1,08]^a	0,0092
Metaanaliza	26	863	nd	544	nd	-0,05 [-0,35; 0,25]^d	p < 0,01 I ² = 85%
Zmiana BMI [kg/m²]							
INTENSIFY PREMIX I	26	224	0,6 (1,1)	222	0,8 (1,0)	-0,20 [-0,40; -0,005]	bd
INTENSIFY ALL	26	279	0,4 (1,1)	141	0,5 (1,2)	-0,10 [-0,34; 0,14]	bd
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	360	1,04 (0,93)	181	0,85 (1,01)	0,19 [0,01; 0,37]	bd
Metaanaliza	26	863	nd	544	nd	-0,01 [-0,13; 0,10]	p = 0,01 I ² = 78%

Wyniki metaanalizy badań dotyczących cukrzycy typu 2: INTENSIFY PREMIX I, INTENSIFY ALL, INTENSIFY PREMIX/ALL 2, nie wykazały dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD istotnych statystycznie różnic w zakresie średniego przyrostu masy ciała ani w zakresie zmiany BMI.

Tabela 26. Wyniki badań RCT dotyczących cukrzycy typu 2 – końcowa dawka insuliny

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		BIAsp ± OAD		Porównanie grup MD [95% CI] ^c	p/ TH
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Końcowa dobową dawką insuliny [U/kg]							
INTENSIFY PREMIX I	26	220	1,08 (0,53)	220	1,20 (0,57)	-0,12 [-0,22; -0,02]	bd
INTENSIFY ALL	26	276	0,79 (0,48)	141	0,99 (0,61)	-0,20 [-0,32; -0,08]	bd
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	359	0,78 (0,35)	180	0,95 (0,35)	-0,17 [-0,23; -0,11]	bd
Metaanaliza	26	855	nd	541	nd	-0,16 [-0,21; -0,12]	p = 0,57 I ² = 0%

Wyniki metaanalizy badań dotyczących cukrzycy typu 2: INTENSIFY PREMIX I, INTENSIFY ALL, INTENSIFY PREMIX/ALL 2, wykazały dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD statystycznie istotną redukcję końcowej dobowej dawki insuliny.

CUKRYCA TYPU 2 - IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD

Kliniczne punkty końcowe zgodnie z wytycznymi EUnetHTA:

W badaniu RCT Philis-Tsimikas 2018 dotyczącym cukrzycy typu 2 liczbę zgonów pacjentów raportowano w ramach analizy bezpieczeństwa (rozdz. 4.2.1.2 AWA). Dane odnośnie jakości życia przedstawia poniższa tabela.

Tabela 27. Wyniki badania RCT dotyczącego cukrzycy typu 2, porównanie IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD – ocena jakości życia

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		IGlar + IAsp ± OAD		Porównanie grup MD [95% CI]	p
		N	Średnia(SD)	N	Średnia(SD)		
TRIM-D ogółem							
Philis-Tsimikas 2018	26	241	78,5 (10,4) ^a	243	75,9 (12,3) ^a	2,60 [0,57; 4,63]	bd
	38	235	78,6 (11,3) ^a	235	77,1 (12,6) ^a	1,50 [-0,66; 3,66]	bd
SF-36 v2 skala fizyczna ogółem							
Philis-Tsimikas 018	26	238	1,1 (6,8)	238	0,0 (6,3)	1,10 [-0,08; 2,28]	bd
	38	231	1,0 (7,3)	230	1,1 (5,5)	-0,10 [-1,28; 1,08]	bd

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		IGlar + IAsp ± OAD		Porównanie grup MD [95% CI]	P
		N	Średnia(SD)	N	Średnia(SD)		
SF-36 v2 skala psychicznej ogółem							
Philis-Tsimikas 2018	26	239	0,4 (8,0)	239	1,1 (8,2)	-0,70 [-2,15; 0,75]	bd
	38	231	0,5 (8,5)	230	1,0 (8,0)	-0,50 [-2,01; 1,01]	bd

a) wartość końcowa

Wyniki badania Philis-Tsimikas 2018, obejmującego pacjentów z cukrzycą typu 2, wykazały dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD statystycznie istotną różnicę na korzyść IDegAsp ± OAD w jakości życia ocenianej kwestionariuszem TRIM-D. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie jakości życia ocenianej przy pomocy kwestionariusza SF-36 v2.

Tabela 28. Wyniki badania RCT dotyczącego cukrzycy typu 2, porównanie IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD – kontrola glikemii, dychotomiczne

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		IGlar + IAsp ± OAD		Porównanie grup OR [95% CI]	p
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)		
Docelowy poziom HbA1c <7%							
Philis-Tsimikas 2018	26	120/267 (45)		120/265 (45)		1,07 [0,74; 1,54]	0,7257
	38	139/267 (52)		140/265 (53)		0,95 [0,66; 1,38]	0,7993
Docelowy poziom HbA1c <7% i brak hipoglikemii ciężkiej lub hipoglikemii objawowej potwierdzonej							
Philis-Tsimikas 2018	26	73/267 (27)		61/265 (23)		1,41 [0,94; 2,12]	0,1000
	38	60/267 (23)		56/265 (21)		1,16 [0,76; 1,78]	0,4858
Docelowy poziom HbA1c <7% i brak hipoglikemii nocnej ciężkiej lub potwierdzonej objawowej							
Philis-Tsimikas 2018	26	109/267 (41)		90/265 (34)		1,34 [0,94; 1,91]	bd
	38	103/267 (39)		94/265 (36)		1,14 [0,80; 1,62]	bd

Wyniki badania Philis-Tsimikas 2018 obejmującego pacjentów z cukrzycą typu 2, nie wykazały dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka pacjentów, którzy osiągnęli docelowy poziom HbA1c <7,0%, a także w przypadku złożonych punktów końcowych: docelowy poziom HbA1c <7,0% i brak hipoglikemii ciężkiej lub hipoglikemii objawowej potwierdzonej oraz docelowy poziom HbA1c <7,0% i brak hipoglikemii nocnej ciężkiej lub potwierdzonej objawowej.

Tabela 29. Wyniki badania RCT dotyczącego cukrzycy typu 2, porównanie IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD – hipoglikemia

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		IGlar + IAsp ± OAD		Porównanie grup		P
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT(H) [95% CI]	
Hipoglikemia potwierdzona lub ciężka								
Philis-Tsimikas 2018	26	113/265 (43)		144/263 (55)		0,78 [0,65; 0,93]	NNT = 9 [5; 28]	bd
	38	139/265 (53)		168/263 (64)		0,82 [0,71; 0,95]	NNT = 9 [6; 33]	bd
Hipoglikemia wg ADA								
Philis-Tsimikas 2018	26	203/265 (77)		225/263 (86)		0,90 [0,82; 0,97]	NNT = 12 [7; 44]	bd
	38	217/265 (82)		234/263 (89)		0,92 [0,86; 0,99]	NNT = 15 [8; 91]	bd
Hipoglikemia ciężka wg ADA								
Philis-Tsimikas 2018	26	3/265 (1)		3/263 (1)		0,99 [0,20; 4,87]	-0,0001 [-0,02; 0,02]	bd
	38	5/265 (2)		6/263 (2)		0,83 [0,26; 2,68]	-0,004 [-0,03; 0,02]	bd
Hipoglikemia nocna potwierdzona lub ciężka								
Philis-Tsimikas 2018	26	37/265 (14)		67/263 (26)		0,55 [0,38; 0,79]	NNT = 9 [6; 21]	bd
	38	56/265 (21)		85/263 (32)		0,65 [0,49; 0,87]	NNT = 9 [6; 28]	bd
Hipoglikemia nocna wg ADA								
Philis-Tsimikas 2018	26	83/265 (31)		130/263 (49)		0,63 [0,51; 0,79]	NNT = 6 [4; 11]	bd

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		IGlar + IAsp ± OAD		Porównanie grup		P
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT(H) [95% CI]			
	38	108/265 (41)	146/263 (56)	0,73 [0,61; 0,88]	NNT = 7 [5; 16]	bd		
Hipoglikemia nocna ciężka wg ADA								
Phillis-Tsimikas 2018	26	1/265 (<1)	1/263 (<1)	0,99 [0,06; 15,78]	-0,00003 [-0,01; 0,01]	bd		
	38	2/265 (1)	2/263 (1)	0,99 [0,14; 6,99]	-0,0001 [-0,01; 0,01]	bd		

Wyniki badania Phillis-Tsimikas 2018 obejmującego pacjentów z cukrzycą typu 2, wykazały dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła: hipoglikemia potwierdzona lub ciężka, hipoglikemia wg ADA, hipoglikemia nocna potwierdzona lub ciężka, hipoglikemia nocna wg ADA. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła: hipoglikemia ciężka wg ADA, hipoglikemia nocna ciężka wg ADA.

Ponadto w grupie IDegAsp ± OAD stwierdzono statystycznie istotną niższą częstość występowania epizodów hipoglikemii na pacjenta na rok w przypadku następujących rodzajów hipoglikemii: hipoglikemia potwierdzona lub ciężka, hipoglikemia wg ADA, hipoglikemia nocna potwierdzona lub ciężka, hipoglikemia nocna wg ADA. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania epizodów hipoglikemii ciężkiej wg ADA na pacjenta na rok i epizodów hipoglikemii nocnej ciężkiej wg ADA na pacjenta na rok (szczegółowe dane AKL wnioskodawcy, Tab. 33 s. 63).

Tabela 30. Wyniki badania RCT dotyczącego cukrzycy typu 2, porównanie IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD – przyrost masy ciała.

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		IGlar + IAsp ± OAD		Porównanie grup MD [95% CI]	p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Przyrost masy ciała [kg]							
Phillis-Tsimikas 2018	26	242	1,7 (3,2)	242	1,4 (3,2)	0,30 [-0,27; 0,87]	bd
	38	235	2,5 (3,8)	235	2,4 (3,2)	0,10 [-0,54; 0,74]	bd
Zmiana BMI [kg/m²]							
Phillis-Tsimikas 2018	26	242	0,6 (1,1)	242	0,5 (1,2)	0,10 [-0,11; 0,31]	bd
	38	238	0,9 (1,3)	235	0,9 (1,2)	0,00 [-0,23; 0,23]	bd

Wyniki badania Phillis-Tsimikas 2018 obejmującego pacjentów z cukrzycą typu 2, nie wykazały dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD istotnych statystycznie różnic w zakresie średniego przyrostu masy ciała ani w zakresie zmiany BMI.

Tabela 31. Wyniki badania RCT dotyczącego cukrzycy typu 2, porównanie IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD – końcowa dawka insuliny

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		IGlar + IAsp ± OAD		Porównanie grup MD [95% CI]	p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Końcowa dobową dawkę insuliny [U/kg]							
Phillis-Tsimikas 2018	26	242	0,77 (0,37)	243	0,89 (0,40)	-0,12 [-0,19; -0,05]	bd
	38	235	0,90 (0,46)	234	0,99 (0,46)	-0,09 [-0,17; -0,01]	bd
Końcowa dobową dawkę insuliny bazalnej [U/kg]							
Phillis-Tsimikas 2018	26	242	0,54 (0,26)	242	0,70 (0,34)	-0,16 [-0,21; -0,11]	bd
	38	235	0,63 (0,32)	234	0,72 (0,35)	-0,09 [-0,15; -0,03]	bd
Końcowa dobową dawkę insuliny bolusowej [U/kg]							
Phillis-Tsimikas 2018	26	242	0,23 (0,11)	243	0,19 (0,10)	0,04 [0,02; 0,06]	bd
	38	235	0,27 (0,14)	234	0,27 (0,17)	0,00 [-0,03; 0,03]	bd

Wyniki badania Phillis-Tsimikas 2018 obejmującego pacjentów z cukrzycą typu 2 wykazały dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD statystycznie istotną redukcję końcowej dobowej dawki insuliny oraz końcowej dobowej dawki insuliny bazalnej. W przypadku końcowej dobowej dawki insuliny bolusowej dla

26-tygodniowego okresu leczenia wykazano statystycznie istotny wzrost średniej dawki, a dla 38-tygodniowego okresu leczenia nie wykazano różnic.

CUKRZYCA TYPU 2 – skuteczność praktyczna

Tabela 32. Wyniki badania Fujimoto 2018 – skuteczność praktyczna

Punkt końcowy	pMIX		IDegAsp		Porównanie grup	p
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI] ^a	
Zmiana SD dla FBG (mg/dl)	22	20,0 (1,9)	22	19,3 (1,3)	-0,09 [-0,68; 0,50]	0,686
Zmiana HbA1c (%)	22	7,68 (0,13)	22	7,50 (0,16)	-0,26 [-0,85; 0,33]	0,066
Masa ciała (kg)	22	64,2 (2,2)	22	63,8 (2,1)	-0,04 [-0,63; 0,55]	0,294
Poranna dawka insuliny (U)	22	7,91 (0,70)	22	8,05 (0,78)	0,04 [-0,55; 0,63]	0,576
Wieczorna dawka insuliny (U)	22	8,23 (0,76)	22	7,77 (0,72)	-0,13 [-0,72; 0,46]	0,047
Hipoglikemia (epizod/mies.)	22	0,0 [0,0; 0,0] ^b	22	0,0 [0,0; 0,0]	bd	0,688

W prospektywnym badaniu obserwacyjnym 2018 obejmującym pacjentów z cukrzycą typu 2, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy fazą badania, w której stosowano IDegAsp a fazą badania, w której pacjenci otrzymywali pMIX w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego zmiana SD dla FBG (mg/dl), a także w zakresie punktów końcowych: zmiana HbA1c (%), masa ciała (kg), poranna dawka insuliny (U), hipoglikemia (epizod/mies.). Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść IDegAsp w zakresie wieczornej dawki insuliny.

Ponadto wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść IDegAsp w zakresie jakości życia ocenianej przy pomocy kwestionariusza ITR-QOL (Insulin Therapy Related Quality of Life) - ogółem oraz w domenie „Odczucia związane z terapią” oraz w zakresie jakości życia ocenianej przy pomocy ITR-QOLN (Insulin Therapy Related Quality of Life at Night) – dla domeny kontrola glikemii przed śniadaniem (nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla wyniku ogółem oraz dla pozostałych domen, szczegółowe dane AKL wnioskodawcy, Tab. 40 s. 68).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

CUKRZYCA TYPU 1

Tabela 33. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniach RCT dotyczących cukrzycy typu 1

Punkt końcowy	Populacja	Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp				
				IDegAsp + IAsp	IDet + IAsp	RR (95%CI)	RD/NNT (95% CI)	p
				n/N (%)	n/N (%)			
Zgony ogółem	pediatryczna	Battelino 2018	16	0/181 (0)	0/179 (0)	nd	nd	bd
	dorosłych	BOOST T1	26	0/362 (0)	0/180 (0)	nd	nd	bd
			52*	0/362 (0)	0/180 (0)	nd	nd	bd
TEAEs ogółem	pediatryczna	Battelino 2018	16	141/181 (78)	134/179 (75)	1,04 [0,93; 1,17]	0,03 [-0,06; 0,12]	bd
	dorosłych	BOOST T1	26	239/362 (66)	114/180 (63)	1,04 [0,91; 1,19]	0,03 [-0,06; 0,11]	bd
			52*	267/362 (74)	127/180 (71)	1,05 [0,93; 1,17]	0,03 [-0,05; 0,11]	bd
TEAEs prowadzące do utraty z badania	pediatryczna	Battelino 2018	16	1/181 (<1)	0/179 (0)	2,97 [0,12; 72,35]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
	dorosłych	BOOST T1	26	4/362 (1)	3/180 (2)	0,66 [0,15; 2,93]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd
			52*	7/362 (2)	3/180 (2)	1,16 [0,30; 4,43]	0,003 [-0,02; 0,03]	bd
TEAEs poważne	pediatryczna	Battelino 2018	16	12/181 (7)	5/179 (3)	2,37 [0,85; 6,60]	0,04 [-0,01; 0,08]	bd
	dorosłych	BOOST T1	26	45/362 (12)	26/180 (14)	0,86 [0,55; 1,35]	-0,02 [-0,08; 0,04]	bd
			52*	64/362 (18)	34/180 (19)	0,94 [0,64; 1,36]	-0,01 [-0,08; 0,06]	bd

Punkt końcowy	Populacja	Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp				
				IDegAsp + IAsp	IDet + IAsp	RR (95%CI)	RD/NNT (95% CI)	p
				n/N (%)	n/N (%)			
TEAEs prawdopodobnie związane z leczeniem	pediatryczna	Battelino 2018	16	13/181 (7)	11/179 (6)	1,17 [0,54; 2,54]	0,01 [-0,04; 0,06]	bd
	dorosłych	BOOST T1	26	22/362 (6)	19/180 (11)	0,58 [0,32; 1,04]	-0,04 [-0,10; 0,01]	bd
			52*	30/362 (8)	24/180 (13)	0,62 [0,37; 1,03]	-0,05 [-0,11; 0,01]	bd
TEAEs prowadzące do redukcji dawki	pediatryczna	Battelino 2018	16	15/181 (8)	8/179 (4)	1,85 [0,81; 4,26]	0,04 [-0,01; 0,09]	bd
	dorosłych	BOOST T1	26	37/362 (10)	18/180 (10)	1,02 [0,60; 1,74]	0,002 [-0,05; 0,06]	bd
			52*	bd	bd	bd	bd	bd
TESAE ogółem	pediatryczna	Battelino 2018	16	11/181 (6)	7/179 (4)	1,55 [0,62; 3,92]	0,02 [-0,02; 0,07]	bd
	dorosłych	BOOST T1	26	31/362 (9)	13/180 (7)	1,19 [0,64; 2,21]	0,01 [-0,03; 0,06]	bd
			52*	46/362 (13)	20/180 (11)	1,14 [0,70; 1,87]	0,02 [-0,04; 0,07]	bd

*Pacjenci w badaniu BOOST T1 po zakończeniu 26 tyg. okresu interwencji mieli możliwość kontynuacji leczenia w fazie przedłużonej tego badania przez następne 26 tyg., podczas których przyjmowali interwencje przypisane na drodze randomizacji.

bd – brak danych, TEAEs – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*), nd – nie dotyczy, TESAEs - ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent serious adverse events*)

Wyniki badań RCT dotyczących cukrzycy typu 1 dla porównania IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp nie wykazały istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem - TEAEs (w populacji pediatrycznej odnotowano TEAEs u ok. 75% każdej z grup, w populacji pacjentów dorosłych - u ok. 65% w każdej z grup), TEAEs prowadzące do utraty z badania, poważne TEAEs, TEAEs prawdopodobnie związane z leczeniem, TEAEs prowadzące do redukcji dawki, ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TESAEs), zgony ogółem (nie odnotowano zgonów).

Tabela 34. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniach RCT dotyczących cukrzycy typu 1 w odniesieniu do szczegółowych TEAEs raportowanych u $\geq 5\%$ pacjentów

Punkt końcowy	Populacja	Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp				
				IDegAsp + IAsp	IDet + IAsp	RR (95%CI)	RD/NNT (95% CI)	p
				n/N (%)	n/N (%)			
Zapalenie nosogardzieli	pediatryczna	Battelino 2018	16	36/181 (20)	32/179 (18)	1,11 [0,72; 1,71]	0,02 [-0,06; 0,10]	bd
	dorosłych	BOOST T1	26	78/362 (22)	32/180 (18)	1,21 [0,84; 1,76]	0,04 [-0,03; 0,11]	bd
			52*	89/362 (25)	38/180 (21)	1,16 [0,83; 1,63]	0,03 [-0,04; 0,11]	bd
Zapalenie gardła	pediatryczna	Battelino 2018	16	3/181 (2)	10/179 (6)	0,30 [0,08; 1,06]	-0,04 [-0,08; -0,001]	bd
	dorosłych	BOOST T1	26	-	-	-	-	-
			52*	-	-	-	-	-
Zapalenie górnych dróg oddechowych	pediatryczna	Battelino 2018	16	11/181 (6)	17/179 (10)	0,64 [0,31; 1,33]	-0,03 [-0,09; 0,02]	bd
	dorosłych	BOOST T1	26	24/362 (7)	16/180 (9)	0,75 [0,41; 1,37]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd
			52*	33/362 (9)	20/180 (11)	0,82 [0,48; 1,39]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd
Kaszel	pediatryczna	Battelino 2018	16	13/181 (7)	9/179 (5)	1,43 [0,63; 3,26]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd
	dorosłych	BOOST T1	26	-	-	-	-	-
			52*	-	-	-	-	-
Ból jamy ustnej i gardła	pediatryczna	Battelino 2018	16	9/181 (5)	13/179 (7)	0,68 [0,30; 1,56]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd
	dorosłych	BOOST T1	26	-	-	-	-	-
			52*	-	-	-	-	-
Ból głowy	pediatryczna	Battelino 2018	16	23/181 (13)	32/179 (18)	0,71 [0,43; 1,17]	-0,05 [-0,13; 0,02]	bd
	dorosłych	BOOST T1	26	27/362 (8)	15/180 (8)	0,90 [0,49; 1,64]	-0,01 [-0,06; 0,04]	bd
			52*	35/362 (10)	16/180 (9)	1,09 [0,62; 1,91]	0,01 [-0,04; 0,06]	bd
Biegunka	pediatryczna	Battelino 2018	16	-	-	-	-	-
	dorosłych	BOOST T1	26	10/362 (3)	9/180 (5)	0,55 [0,23; 1,34]	-0,02 [-0,06; 0,01]	bd
			52*	13/362 (4)	12/180 (7)	0,54 [0,25; 1,16]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd

Punkt końcowy	Populacja	Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp				
				IDegAsp + IAsp	IDet + IAsp	RR (95%CI)	RD/NNT (95% CI)	p
				n/N (%)	n/N (%)			
Hipoglikemia	pediatryczna	Battelino 2018	16	-	-	-	-	-
	dorośli	BOOST T1	26	33/362 (9)	22/180 (12)	0,75 [0,45; 1,24]	-0,03 [-0,09; 0,03]	bd
			52*	41/362 (11)	31/180 (17)	0,66 [0,43; 1,01]	-0,06 [-0,12; 0,01]	bd
Nieżyt żołądka i jelit	pediatryczna	Battelino 2018	16	-	-	-	-	-
	dorośli	BOOST T1	26	-	-	-	-	-
			52*	15/362 (4)	9/180 (5)	0,83 [0,37; 1,86]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd
Mdłości	pediatryczna	Battelino 2018	16	-	-	-	-	-
	dorośli	BOOST T	26	-	-	-	-	-
			52*	14/362 (4)	9/180 (5)	0,77 [0,34; 1,75]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd
Grypa	pediatryczna	Battelino 2018	16	9/181 (5)	10/179 (6)	0,89 [0,37; 2,14]	-0,01 [-0,05; 0,04]	bd
	dorośli	BOOST T	26	-	-	-	-	-
			52*	25/362 (7)	9/180 (5)	1,38 [0,66; 2,90]	0,02 [-0,02; 0,06]	bd
Reakcje nadwrażliwości w miejscu iniekcji	pediatryczna	Battelino 2018	16	-	-	-	-	-
	dorośli	BOOST T1	26	-	-	-	-	-
			52*	5/362 (1)	9/180 (5)	0,28 [0,09; 0,81]	NNT = 28 [15; 465]	bd
Ból brzucha	pediatryczna	Battelino 2018	16	10/181 (6)	7/179 (4)	1,41 [0,55; 3,63]	0,02 [-0,03; 0,06]	bd
	dorośli	BOOST T1	26	-	-	-	-	-
			52*	-	-	-	-	-
Ból brzucha (górna część)	pediatryczna	Battelino 2018	16	14/181 (8)	17/179 (9)	0,81 [0,41; 1,60]	0,02 [-0,08; 0,04]	bd
	dorośli	BOOST T1	26	-	-	-	-	-
			52*	-	-	-	-	-
Wymioty	pediatryczna	Battelino 2018	16	22/181 (12)	12/179 (7)	1,81 [0,93; 3,55]	0,05 [-0,01; 0,11]	bd
	dorośli	BOOST T1	26	-	-	-	-	-
			52*	-	-	-	-	-
Gorączka	pediatryczna	Battelino 2018	16	17/181 (9)	10/179 (6)	1,68 [0,79; 3,57]	0,04 [-0,02; 0,09]	bd
	dorośli	BOOST T1	26	-	-	-	-	-
			52*	-	-	-	-	-

*Pacjenci w badaniu BOOST T1 po zakończeniu 26 tyg. okresu interwencji mieli możliwość kontynuacji leczenia w fazie przedłużonej tego badania przez następne 26 tyg., podczas których przyjmowali interwencje przypisane na drodze randomizacji

Wyniki badań RCT dotyczących cukrzycy typu 1 dla porównania IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp nie wykazały istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do większości szczegółowych TEAEs raportowanych u $\geq 5\%$ pacjentów. Jedyną zaobserwowaną różnicą był niższy odsetek pacjentów dorosłych, u których w 52-tygodniowym okresie obserwacji wystąpiły reakcje nadwrażliwości w miejscu iniekcji (1% vs 5%)

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zarówno w populacji pediatrycznej jak i populacji pacjentów dorosłych należały zapalenie nosogardzieli (w grupie IDegAsp + IAsp od 20 do 25% w zależności od populacji i czasu obserwacji), ból głowy (w grupie IDegAsp + IAsp od 8 do 13% w zależności od populacji i czasu obserwacji). Ponadto w populacji pacjentów dorosłych hipoglikemia (w grupie IDegAsp + IAsp u od 9 do 11% w zależności od czasu obserwacji), a u pacjentów pediatrycznych wymioty (w grupie IDegAsp + IAsp 12%).

CUKRZYCA TYPU 2 - IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD

Tabela 35. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniach RCT dotyczących cukrzycy typu 2

Punkt końcowy	Badanie	IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD			
		IDegAsp ± OAD	BIAsp ± OAD	RR (95%CI)	RD/NNT (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)		
Zgony ogółem	INTENSIFY PREMIX I	1/224 (<1) ^b	1/222 (<1) ^b	0,99 [0,06; 15,75]	-0,00004 [-0,01; 0,01]
	INTENSIFY ALL	1/279 (<1) ^c	0/141 (0)	1,52 [0,06; 37,11]	0,004 [-0,01; 0,02]
	INTENSIFY PREMIX/ALL 2	0/361 (0)	0/181 (0)	nd	nd

Punkt końcowy	IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD				
	Badanie	IDegAsp ± OAD	BIAsp ± OAD	RR (95%CI)	RD/NNT (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)		
	Metaanaliza	2/864 (<1)	1/544 (<1)	0,98 [0,16; 6,22]	0,001 [-0,01; 0,01] p = 0,91, I ² = 0%
TEAEs* ogółem	INTENSIFY PREMIX I	147/224 (66)	140/222 (63)	1,04 [0,91; 1,19]	0,03 [-0,06; 0,11]
	INTENSIFY ALL	194/279 (70)	103/141 (73)	0,95 [0,84; 1,08]	-0,04 [-0,13; 0,06]
	INTENSIFY PREMIX/ALL 2	251/360 (70)	129/181 (71)	0,98 [0,87; 1,10]	-0,02 [-0,10; 0,07]
	Metaanaliza	592/863 (69)	372/544 (68)	0,99 [0,92; 1,06]	-0,01 [-0,06; 0,04] p = 0,64, I ² = 0%
TEAEs prowadzące do utraty z badania	INTENSIFY PREMIX I	4/224 (2)	4/222 (2)	0,99 [0,25; 3,91]	-0,0002 [-0,02; 0,02]
	INTENSIFY ALL	9/279 (3)	5/141 (4)	0,91 [0,31; 2,66]	-0,003 [-0,04; 0,03]
	INTENSIFY PREMIX/ALL 2	1/360 (<1)	6/181 (3)	0,08 [0,01; 0,69]	NNT = 33 [18; 269]
	Metaanaliza	14/863 (2)	15/544 (3)	0,57 [0,28; 1,17]	-0,01 [-0,03; 0,005] p = 0,10, I ² = 56%
TEAEs poważne	INTENSIFY PREMIX I	12/224 (5)	25/222 (11)	0,48 [0,25; 0,92]	NNT = 17 [10; 125]
	INTENSIFY ALL	14/279 (5)	5/141 (4)	1,42 [0,52; 3,85]	0,01 [-0,03; 0,05]
	INTENSIFY PREMIX/ALL 2	7/360 (2)	5/181 (3)	0,70 [0,23; 2,19]	-0,01 [-0,04; 0,02]
	Metaanaliza	33/863 (4)	35/544 (6)	0,68 [0,42; 1,10]	-0,02 [-0,04; 0,004] p = 0,20, I ² = 37%
TEAEs prawdopodobnie związane z leczeniem	INTENSIFY PREMIX I	9/224 (4)	19/222 (9)	0,47 [0,22; 1,02]	NNT = 23 [12; 1954]
	INTENSIFY ALL	12/279 (4)	6/141 (4)	1,01 [0,39; 2,64]	0,0005 [-0,04; 0,04]
	INTENSIFY PREMIX/ALL 2	5/360 (1)	1/181 (1)	2,51 [0,30; 21,36]	0,01 [-0,01; 0,02]
	Metaanaliza	26/863 (3)	26/544 (5)	0,72 [0,41; 1,26]	-0,01 [-0,03; 0,01] p = 0,23, I ² = 33%
TEAEs prowadzące do redukcji dawki	INTENSIFY PREMIX I	10/224 (5)	27/222 (12)	0,37 [0,18; 0,74]	NNT = 13 [8; 39]
	INTENSIFY ALL	4/279 (1)	2/141 (1)	1,01 [0,19; 5,45]	0,0002 [-0,02; 0,02]
	INTENSIFY PREMIX/ALL 2	10/360 (3)	4/181 (2)	1,26 [0,40; 3,95]	0,01 [-0,02; 0,03]
	Metaanaliza	24/863 (5)	33/544 (6)	0,55 [0,32; 0,95]	NNT = 42 [22; 340]
TESAEs ogółem	INTENSIFY PREMIX I	19/224 (8)	36/222 (16)	0,52 [0,31; 0,88]	NNT = 13 [8; 61]
	INTENSIFY ALL	23/279 (8)	12/141 (9)	0,97 [0,50; 1,89]	-0,003 [-0,06; 0,05]
	INTENSIFY PREMIX/ALL 2	16/360 (4)	14/181 (8)	0,57 [0,29; 1,15]	-0,03 [-0,08; 0,01]
	Metaanaliza	58/863 (7)	62/544 (11)	0,64 [0,45; 0,91]	NNT = 29 [16; 201] p = 0,34, I ² = 7%

* zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*) definiowano jako zdarzenia, które wystąpiły w pierwszym dniu lub po pierwszym dniu ekspozycji na randomizowane leczenie i nie później niż 7 dni po ostatnim dniu randomizowanego leczenia

TEAEs – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*), **nd** – nie dotyczy, **TESAEs** - ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent serious adverse events*)

Wyniki metaanalizy badań dotyczących cukrzycy typu 2: INTENSIFY PREMIX I, INTENSIFY ALL, INTENSIFY PREMIX/ALL 2, w grupie IDegAsp ± OAD w porównaniu do grupy BIAsp ± OAD wykazały statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których odnotowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) prowadzące do redukcji dawki oraz statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TESAEs). Wyniki metaanalizy nie wykazały istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ogółem odnotowano TEAEs u ok. 70% każdej z grup), TEAEs prowadzące do utraty z badania, poważne TEAEs, TEAEs prawdopodobnie związane z leczeniem, zgony ogółem (odnotowano 2 zgony w grupie IDegAsp ± OAD vs 1 zgon w grupie BIAsp ± OAD).

Tabela 36. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniach RCT dotyczących cukrzycy typu 2 w odniesieniu do szczegółowych TEAEs raportowanych u $\geq 5\%$ pacjentów

Punkt końcowy	IDegAsp \pm OAD vs BIAsp \pm OAD						
	Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp \pm OAD	BIAsp \pm OAD	RR (95%CI)	RD/NNT (95% CI)	p/ THa
			n/N (%)	n/N (%)			
Zapalenie nosogardzieli	INTENSIFY PREMIX I	26	26/224 (12)	21/222 (10)	1,23 [0,71; 2,11]	0,02 [-0,04; 0,08]	bd
	INTENSIFY ALL	26	51/279 (18)	19/141 (13)	1,36 [0,83; 2,21]	0,05 [-0,02; 0,12]	bd
	INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	-	-	-	-	-
	Metaanaliza	26	77/503 (15)	40/363 (11)	1,30 [0,90; 1,86]	0,03 [-0,01; 0,08]	p = 0,79 I ² = 0%
Zapalenie górnych dróg oddechowych	INTENSIFY PREMIX I	26	17/224 (8)	17/222 (8)	0,99 [0,52; 1,89]	-0,001 [-0,05; 0,05]	bd
	INTENSIFY ALL	26	21/279 (8)	12/141 (9)	0,88 [0,45; 1,75]	-0,01 [-0,07; 0,05]	bd
	INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	-	-	-	-	-
	Metaanaliza	26	38/503 (8)	29/363 (8)	0,94 [0,59; 1,50]	-0,005 [-0,04; 0,03]	p = 0,81 I ² = 0%
Retinopatia cukrzycowa	INTENSIFY PREMIX I	26	-	-	-	-	-
	INTENSIFY ALL	26	20/279 (7)	9/141 (6)	1,12 [0,53; 2,40]	0,01 [-0,04; 0,06]	bd
	INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	36/360 (10)	12/181 (7)	1,51 [0,80; 2,83]	0,03 [-0,01; 0,08]	bd
	Metaanaliza	26	56/639 (16)	21/322 (7)	1,34 [0,83; 2,18]	0,02 [-0,01; 0,06]	p = 0,56 I ² = 0%
Gorączka	INTENSIFY PREMIX I	26	13/224 (6)	6/222 (3)	2,15 [0,83; 5,55]	0,03 [-0,01; 0,07]	bd
	INTENSIFY ALL	26	-	-	-	-	-
	INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	-	-	-	-	-
	Metaanaliza	26	-	-	-	-	-
Ból głowy	INTENSIFY PREMIX I	26	13/224 (6)	18/222 (8)	0,72 [0,36; 1,43]	-0,02 [-0,07; 0,02]	bd
	INTENSIFY ALL	26	-	-	-	-	-
	INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	-	-	-	-	-
	Metaanaliza	26	-	-	-	-	-
Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych	INTENSIFY PREMIX I	26	-	-	-	-	-
	INTENSIFY ALL	26	-	-	-	-	-
	INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	9/360 (3)	10/181 (6)	0,45 [0,19; 1,09]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd
	Metaanaliza	26	-	-	-	-	-

W badaniach RCT dotyczących cukrzycy typu 2 dla porównania IDegAsp \pm OAD vs BIAsp \pm OAD nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do większości szczegółowych TEAEs raportowanych u $\geq 5\%$ pacjentów. Jedyną zaobserwowaną różnicą był statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła gorączka (6 vs 3%) w badaniu INTENSIFY PREMIX I.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały zapalenie nosogardzieli (w grupie IDegAsp \pm OAD od 12 do 18% w zależności od badania, wynik metaanalizy: 15%) oraz retinopatia cukrzycowa (w grupie IDegAsp \pm OAD od 7 do 10% w zależności od badania, wynik metaanalizy: 16%).

CUKRZYCA TYPU 2 - IDegAsp \pm OAD vs IGlar + IAsp \pm OAD

Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu RCT dotyczącym cukrzycy typu 2, porównanie IDegAsp \pm OAD vs IGlar + IAsp \pm OAD

Punkt końcowy	Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp \pm OAD vs IGlar + IAsp \pm OAD			
			IDegAsp \pm OAD	BIAsp \pm OAD	RR (95%CI)	RD/NNT (95% CI)
			n/N (%)	n/N (%)		
Zgony ogółem	Philis-Tsimikas 2018	26	0/265 (0)	1/263 (<1)	0,33 [0,01; 8,08]	-0,004 [-0,01; 0,01]
		38	0/265 (0)	2/263 (1)	0,20 [0,01; 4,11]	-0,01 [-0,02; 0,01]
TEAEs ogółem	Philis-Tsimikas 2018	26	157/265 (59)	152/263 (58)	1,03 [0,89; 1,18]	0,01 [-0,07; 0,10]
		38	175/265 (66)	168/263 (64)	1,03 [0,91; 1,17]	0,02 [-0,06; 0,10]
TEAEs prowadzące do utraty z badania	Philis-Tsimikas 2018	26	1/265 (<1)	1/263 (<1)	0,99 [0,06; 15,78]	-0,00003 [-0,01; 0,01]
		38	1/265 (<1)	2/263 (1)	0,50 [0,05; 5,44]	-0,004 [-0,02; 0,01]

Punkt końcowy	Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD vs IGlAr + IAsp ± OAD			
			IDegAsp ± OAD	BIAsp ± OAD	RR (95%CI)	RD/NNT (95% CI)
			n/N (%)	n/N (%)		
TEAEs poważne	Philis-Tsimikas 2018	26	6/265 (2)	11/263 (4)	0,54 [0,20; 1,44]	-0,02 [-0,05; 0,01]
		38	9/265 (3)	11/263 (4)	0,81 [0,34; 1,93]	-0,01 [-0,04; 0,02]
TEAEs prawdopodobnie związane z leczeniem	Philis-Tsimikas 2018	26	24/265 (9)	16/263 (6)	1,49 [0,81; 2,74]	0,03 [-0,02; 0,07]
		38	31/265 (12)	22/263 (8)	1,40 [0,83; 2,35]	0,03 [-0,02; 0,08]
TEAEs prowadzące do redukcji dawki	Philis-Tsimikas 2018	26	7/265 (3)	4/263 (2)	1,74 [0,51; 5,86]	0,01 [-0,01; 0,04]
		38	8/265 (3)	5/263 (2)	1,59 [0,53; 4,79]	0,01 [-0,02; 0,04]
TESAEs ogółem	Philis-Tsimikas 2018	26	11/265 (4)	20/263 (8)	0,55 [0,27; 1,12]	-0,03 [-0,07; 0,01]
		38	18/265 (7)	20/263 (8)	0,89 [0,48; 1,65]	-0,01 [-0,05; 0,04]

Wyniki badania Philis-Tsimikas 2018, obejmującego pacjentów z cukrzycą typu 2, nie wykazały dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGlAr + IAsp ± OAD istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ogółem odnotowano TEAEs u ok. 60-65% w każdej z grup), TEAEs prowadzące do utraty z badania, poważne TEAEs, TEAEs prawdopodobnie związane z leczeniem, TEAEs prowadzące do redukcji dawki, zgony ogółem (w grupie IDegAsp ± OAD nie odnotowano zgonów).

Tabela 37. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu RCT dotyczącym cukrzycy typu 2, porównanie IDegAsp ± OAD vs IGlAr + IAsp ± OAD, w odniesieniu do szczegółowych TEAEs raportowanych u ≥5% pacjentów

Punkt końcowy	Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD				
			IDegAsp ± OAD	BIAsp ± OAD	RR (95%CI)	RD (95% CI)	p
			n/N (%)	n/N (%)			
Zapalenie nosogardzieli	Philis-Tsimikas 2018	26	27/265 (10)	18/263 (7)	1,49 [0,84; 2,64]	0,03 [-0,01; 0,08]	bd
		38	36/265 (14)	22/263 (8)	1,62 [0,98; 2,68]	0,05 [-0,00; 0,11]	bd
Zapalenie górnych dróg oddechowych	Philis-Tsimikas 2018	26	14/265 (5)	15/263 (6)	0,93 [0,46; 1,88]	-0,004 [-0,04; 0,03]	bd
		38	15/265 (6)	17/263 (7)	0,88 [0,45; 1,72]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd
Ból głowy	Philis-Tsimikas 2018	26	21/265 (8)	14/263 (5)	1,49 [0,77; 2,86]	0,03 [-0,02; 0,07]	bd
		38	27/265 (10)	16/263 (6)	1,67 [0,92; 3,03]	0,04 [-0,01; 0,09]	bd
Ból pleców	Philis-Tsimikas 2018	26	-	-	-	-	-
		38	16/265 (6)	9/263 (3)	1,76 [0,79; 3,92]	0,03 [-0,01; 0,06]	bd

W badaniu Philis-Tsimikas 2018, obejmującym pacjentów z cukrzycą typu 2, nie wykazano dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGlAr + IAsp ± OAD istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do szczegółowych TEAEs raportowanych u ≥5% pacjentów.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały zapalenie nosogardzieli (w grupie IDegAsp ± OAD od 10 do 14% w zależności od okresu leczenia) oraz ból głowy (w grupie IDegAsp ± OAD od 8 do 10% w zależności od okresu leczenia).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Brak.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL Ryzodeg

Do działań niepożądanych występujących bardzo często (tj. ≥1/10) należą: hipoglikemia.

Do działań niepożądanych występujących często (≥ 1/100 do < 1/10) należą: reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

Hipoglikemia może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności i (lub) drgawek, a w następstwie do przemijającego lub trwałego upośledzenia czynności mózgu, a nawet do śmierci. Objawy hipoglikemii zwykle pojawiają się nagle. Mogą to być: zimne poty, chłodna blada skóra, zmęczenie, pobudzenie nerwowe lub drżenia, niepokój, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, stan splątania, zaburzenia koncentracji, senność, uczucie silnego głodu, zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i kołatanie serca.

Na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono alertów bezpieczeństwa dotyczących Ryzodegu.

4.3. Komentarz Agencji

Należy zwrócić uwagę, że hipoteza badawcza badań RCT włączonych do AKL wnioskodawcy w stosunku do pierwszorzędnego punktu końcowego tj. redukcji poziomu HbA1c, była hipotezą *non-inferiority*. Wyniki badań potwierdziły, że Ryzodeg nie jest gorszy niż komparatory w stosunku do tego punktu końcowego (cukrzyca typu 1: porównanie IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp, cukrzyca typu 2: IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD oraz IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp). Po potwierdzeniu hipotezy *non-inferiority* dla pozostałych punktów końcowych testowano także hipotezę *superiority*. W przypadku celu terapeutycznego wskazywanego przez wytyczne kliniczne dotyczące leczenia cukrzycy, w tym polskie wytyczne PTD 2019, tj. wyrównania glikemii wyrażonej wartością HbA1c do wartości nie wyższej niż 7,0%, w badaniach dotyczących cukrzycy typu 1 u pacjentów dorosłych nie wykazano istotnych statystycznie różnic (25 vs 20% dla 26 tyg. leczenia, 22 vs 17% dla 52 tyg. leczenia), w badaniu dotyczącym populacji pediatrycznej nie oceniano tego punktu końcowego. Wyniki badań RCT dotyczących cukrzycy typu 2, zarówno dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD, jak i porównania IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp, oraz wynik przeprowadzonej metaanalizy dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD, również nie wykazały istotnej statystycznie różnicy w odsetku pacjentów, którzy osiągnęli ten cel terapeutyczny (ok. 50% pacjentów). Należy zwrócić uwagę, w przypadku cukrzycy typu 2 odsetek pacjentów z docelowym poziomem HbA1c <7,0% jest ponad dwukrotnie wyższy niż w przypadku cukrzycy typu 1, dotyczy to jednak zarówno ramienia ocenianej interwencji, jak i komparatora.

Zarówno w przypadku badań obejmujących pacjentów z cukrzycą typu 1 jak i badań obejmujących pacjentów z cukrzycą typu 2 zaobserwowano statystycznie istotną redukcję końcowej dobowej dawki insuliny w stosunku do komparatorów, a także mniejszy odsetek pacjentów z hipoglikemią nocną. W przypadku cukrzycy typu 1 nie zaobserwowano jednak istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów z hipoglikemią potwierdzoną, a w populacji pacjentów pediatrycznych zaobserwowano częstsze występowanie hipoglikemii ciężkiej wg ISPAD w grupie IDegAsp + IAsp. Zatem w przypadku cukrzycy typu 1 otrzymane wyniki dotyczące hipoglikemii są niejednoznaczne. W badaniach dotyczących cukrzycy typu 2 wyniki dotyczące odsetków pacjentów z hipoglikemią różnią się w zależności od komparatora. Dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp w większości punktów końcowych dotyczących hipoglikemii różnica jest na korzyść schematu IDegAsp ± OAD, natomiast w przypadku badań porównujących IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD wyniki są bardziej niejednoznaczne, oprócz różnic na korzyść schematu IDegAsp ± OAD, część wyników była nieistotna statystycznie, a w jednym przypadku zaobserwowana różnica była na niekorzyść ocenianej interwencji (większy odsetek pacjentów z hipoglikemią wg ADA w jednym z trzech badań RCT).

W przypadku cukrzycy typu 1 (IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp) w populacji pediatrycznej zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (TEAEs) ogółem odnotowano u ok. 75% każdej z grup, w populacji pacjentów dorosłych - u ok. 65% w każdej z grup. U pacjentów z cukrzycą typu 2 odsetek ten wyniósł ok. 70% w każdej z porównywanych grup dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD oraz 60-65% dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp. Pewne różnice na korzyść Ryzodegu zaobserwowano w przypadku metaanalizy badań porównujących IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD w cukrzycy typu 2: w grupie IDegAsp ± OAD statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których odnotowano TEAEs prowadzące do redukcji dawki oraz statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których odnotowano ciężkie TEAEs. Wyniki badania RCT dotyczącego porównania IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp cukrzycy typu 2 oraz badań RCT dotyczących cukrzycy typu 1 dla porównania IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp nie wykazały istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów w tym zakresie.

Wśród szczegółowych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia raportowanych u ≥5% pacjentów najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądany zarówno w cukrzycy typu 1 jak i w cukrzycy typu 2 było zapalenie nosogardzieli (od kilkunastu do dwudziestu kilku procent pacjentów). Wytyczne kliniczne jako wadę stosowania mieszanek insulinowych wskazują ryzyko hipoglikemii (ADA/EADS 2018), ponadto wytyczne

dedykowane populacji pediatrycznej nie zalecają stosowania mieszanek insulinowych ze względu na niemożność dostosowywania oddzielnie dawek obu rodzajów insulin (ISPAD 2018). W ramach analizy bezpieczeństwa hipoglikemia obejmująca $\geq 5\%$ pacjentów była odnotowana jedynie w badaniu dotyczących pacjentów dorosłych z cukrzycą typu 1 i nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami (9 vs 12% dla 26 tyg., 11 vs 17% dla 52 tyg.). W badaniu dotyczącym populacji pediatrycznej nie odnotowano hipoglikemii w ramach zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 5\%$ pacjentów. Należy jednak zwrócić uwagę, że w ramach oceny skuteczności w populacji pediatrycznej wykazano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia ciężka wg ISPAD (6% vs 2%).

W ocenie analizy bezpieczeństwa pewne znaczenie wydaje się mieć fakt, że stosowanie mieszanki insulin, jaką jest Ryzodeg, pozwala na zmniejszenie liczby wkluć. W badaniu dotyczącym cukrzycy typu 1 u pacjentów dorosłych zaobserwowano statystycznie istotny mniejszy odsetek pacjentów, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości w miejscu iniekcji (1 vs 5%). Wydaje się to jednak nie mieć wpływu na jakość życia pacjentów, w przypadku większości kwestionariuszy nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic. W badaniach dotyczących cukrzycy typu 2 nie raportowano tego punktu końcowego wśród zdarzeń niepożądanych odnotowanych u $\geq 5\%$ pacjentów.

Podsumowując wyniki badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy nie pozwalają na jednoznaczne potwierdzenie wyższości ocenianej interwencji nad wybranymi komparatorami w cukrzycy typu 1 i cukrzycy typu 2. Ponadto należy zwrócić uwagę, że dla trzeciego z wnioskowanych wskazań, tj. cukrzycy o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO), nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności IDegAsp (Ryzodeg) w leczeniu populacji:

- dorosłych, młodzieży i dzieci od 2. roku życia z cukrzycą typu 1 (T1DM),
- pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM):
 - leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ lub
 - leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii,
- pacjentów z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO)³.

Technika analityczna

W zależności od typu cukrzycy oraz porównywanej interwencji przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) lub analizę minimalizacji kosztów (CMA). Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 38. Metodyka analizy (na podstawie AE wnioskodawcy, str. 67)

Porównanie	Metodyka analizy
T1DM	
IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp (dorośli)	CUA
IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp (dzieci)	CMA
T2DM	
IDegAsp \pm OAD vs BiAsp \pm OAD	CUA
IDegAsp \pm OAD vs IGlar + IAsp \pm OAD	CMA

Skróty: BiAsp – insulina dwufazowa aspart; CMA – analiza minimalizacji kosztów; CUA – analiza kosztów-użyteczności; IAsp – Insulina aspart; IDegAsp – insulina degludec/insulina aspart; IDet – insulina detemir; IGlar – insulina glargine; OAD – doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. Oral Anti-diabetic Drugs); T1DM – cukrzyca typu 1 (ang. Type 1 Diabetes Mellitus); T2DM – cukrzyca typu 2 (ang. Type 2 Diabetes Mellitus)

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano z:

- w T1DM:
 - insulina detemir + insulina aspart (IDet + IAsp)
- w T2DM:
 - insulina dwufazowa aspart \pm doustne leki przeciwcukrzycowe (BiAsp \pm OAD)

³ Wnioskodawca wskazał, że wnioskowaną populację stanowią m.in. pacjenci z cukrzycą o znanej przyczynie, aczkolwiek w całej AE nie odniesiono się do tej populacji (szczegóły w rozdz. 5.3.)

- o insulina glargine + insulina aspart ± doustne leki przeciwcukrzycowe (IGlar + IAsp ± OAD)

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

W analizie użyteczności kosztów przyjęto horyzont czasowy równy 5 lat, natomiast w analizie minimalizacji kosztów przyjęto horyzont czasowy równy 1 rok.

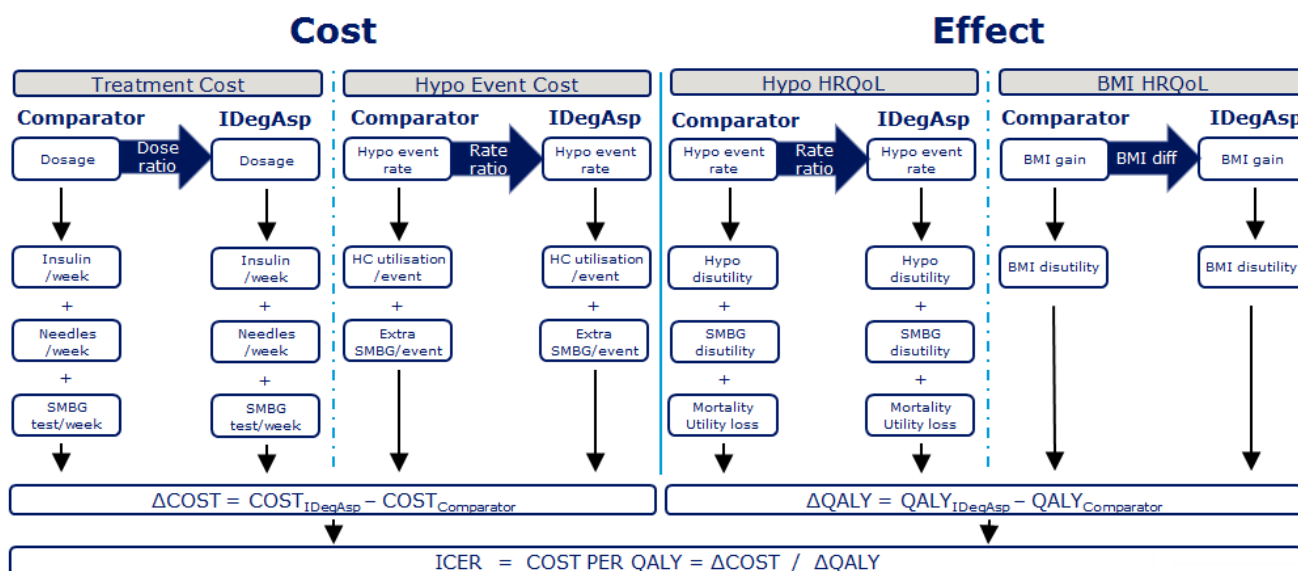
Dyskontowanie

W analizie przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

Dostarczone przez wnioskodawcę modele (CUA i CMA) zostały przygotowane w postaci skróty programu MS Excel. Model CUA polega na liczeniu częstości uwzględnionych zdarzeń klinicznych (częstość hipoglikemii, zmiana BMI) oraz zużycia zasobów i związanych z nimi kosztów, a także użyteczności związanych z wybraną terapią. Uwzględniono początkową wartość użyteczności odzwierciedlającą użyteczność stanu cukrzycy bez hipoglikemii oraz spadki użyteczności związane z wystąpieniem hipoglikemii, wzrostem BMI oraz wykonaniem testu samokontroli stężenia glukozy we krwi (SMBG). Schemat modelu wnioskodawcy przedstawiono poniżej.

Rysunek 1. Struktura modelu ekonomicznego



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W AKL wyniki badań (hipoteza *non-inferiority*) potwierdziły, że Ryzodeg nie jest gorszy niż komparatory w stosunku do głównego punktu końcowego, tj. redukcji poziomu HbA1c (cukrzyca typu 1: porównanie IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp, cukrzyca typu 2: IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD oraz IDegAsp ± OAD vs IGLar + IAsp). Wyniki dotyczące pozostałych punktów końcowych nie pozwalają na jednoznaczne potwierdzenie wyższości ocenianej interwencji nad wybranymi komparatorami w cukrzycy typu 1 i cukrzycy typu 2. Szczegółowe informacje podsumowujące skuteczność kliniczną wnioskowanej technologii lekowej przedstawione zostały w rozdz. 4.3 AWA.

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględnione zostały następujące kategorie kosztów:

- koszty insulinoterapii,
- koszty igieł,

- koszty monitorowania glikemii (testy SMBG, lancety),
- koszty hipoglikemii (uwzględnione w ramach CUA).

Koszty wnioskowanej technologii

Cenę hurtową produktu leczniczego Ryzodeg obliczono na podstawie zaproponowanej przez wnioskodawcę (Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.) ceny zbytu netto powiększonej o 8% stawkę podatku VAT i urzędową marżę hurtową w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu. Cenę detaliczną preparatu obliczono uwzględniając marżę detaliczną zgodną z ustawą o refundacji

Tabela 39. Koszty preparatu Ryzodeg (insulina degludec/insulina aspart, 100 j./ml)

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDN [zł]	WDS [zł]
Ryzodeg, 5 wkładów 3ml								

Skróty: CD – cena detaliczna; CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WDN – wysokość dopłaty NFZ; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności

Dawkowanie insulin oszacowano odrębnie dla każdej z uwzględnionych subpopulacji, tj. dorośli pacjenci z T1DM, dzieci z T1DM oraz pacjenci z T2DM z uwzględnieniem różnych okresów (w zależności od porównania, od dwóch do czterech okresów – szczegółowy podział przedstawiono w Tabeli 31). Dane dotyczące dawkowania w populacji dorosłych z T1DM oraz w populacji z T2DM (porównanie IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD) zaczerpnięto z modelu centralnego wnioskodawcy (DACE Model), natomiast dane dotyczące dawkowania w populacji pediatrycznej z T1DM oraz w populacji z T2DM (porównanie IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD) z badań włączonych do przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach AKL.

Tabela 40. Dawkowanie preparatu Ryzodeg uwzględnione w AE wnioskodawcy [IU]

Okres dawkowania	T1DM		T2DM	
	IDegAsp + IAsp (dorośli)	IDegAsp + IAsp (dzieci)	IDegAsp (dla porównania z BIAsp)	IDegAsp (dla porównania z IGlar + IAsp)
Tydzień 0				
Tydzień 16				
Tydzień 26				
Tydzień 38				
Tydzień 52				

Skróty: IAsp – Insulina aspart; IDegAsp – insulina degludec/insulina aspart; T1DM – cukrzyca typu 1 (ang. Type 1 Diabetes Mellitus); T2DM – cukrzyca typu 2 (ang. Type 2 Diabetes Mellitus)

Koszty komparatorów

Przy szacowaniu kosztów komparatorów wnioskodawca uwzględnił populację stosującą insulinę w ramach programu 75+. Na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 26 października 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 roku oszacowano odpłatności za poszczególne insuliny, natomiast na podstawie komunikatów DGL i Uchwał Rady NFZ pozyskanych z serwisu IKAR pro oszacowano liczbę opakowań zrefundowanych w ramach programu 75+. W tabeli poniżej przedstawiono średnie koszty komparatorów ważone udziałem pacjentów w wieku powyżej 75 lat w całkowitej populacji pacjentów stosujących poszczególne rodzaje insulin.

Tabela 41. Koszty insulin uwzględnionych w ramieniu komparatora z uwzględnieniem populacji 75+ [zł]

Rodzaj insuliny	Odpłatność NFZ za 100 IU	Odpłatność pacjenta za 100 IU	NFZ + Pacjent za 100 IU
T1DM			
IDet	9,37	5,85	15,22
IAsp	6,61	2,49	9,09

Rodzaj insuliny	Odpłatność NFZ za 100 IU	Odpłatność pacjenta za 100 IU	NFZ + Pacjent za 100 IU
T2DM			
IGlar	8,91	3,82	12,73
IAsp	6,61	2,49	9,09
BIAsp	7,22	1,87	9,09

Skróty: **BIAsp** – insulina dwufazowa aspart; **IAsp** – Insulina aspart; **IDet** – insulina detemir; **IGlar** – insulina glargine; **OAD** – doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. Oral Anti-diabetic Drugs); **T1DM** – cukrzyca typu 1 (ang. Type 1 Diabetes Mellitus); **T2DM** – cukrzyca typu 2 (ang. Type 2 Diabetes Mellitus)

Metodyka szacowania dawek insulin w ramieniu komparatora jest analogiczna do metodyki wykorzystanej przy szacowaniu dawkowania leku Ryzodeg.

Tabela 42. Dawkowanie insulin uwzględnionych w ramieniu komparatora [IU]

Okres dawkowania	T1DM		T2DM	
	IDet + IAsp (dorośli)	IDet + IAsp (dzieci)	BIAsp	IGlar + IAsp
Tydzień 0	■	■	■	■
Tydzień 16	■	■	■	■
Tydzień 26	■	■	■	■
Tydzień 38	■	■	■	■
Tydzień 52	■	■	■	■

Skróty: **BIAsp** – insulina dwufazowa aspart; **IAsp** – Insulina aspart; **IDet** – insulina detemir; **IGlar** – insulina glargine; **OAD** – doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. Oral Anti-diabetic Drugs); **T1DM** – cukrzyca typu 1 (ang. Type 1 Diabetes Mellitus); **T2DM** – cukrzyca typu 2 (ang. Type 2 Diabetes Mellitus)

Koszt igieł

Igły do penów nie są objęte refundacją, w związku z czym całość kosztów pokrywa pacjent. Preparat Ryzodeg może być stosowany z igłami NovoFine oraz NovoTwist, z czego te drugie nie są dostępne w Polsce. W przypadku pozostałych insulin stosuje się igły Insupen, Droplet oraz BD Micro-Fine. Średni koszt jednej igły wyznaczono na podstawie cen odnalezionych na stronach aptek internetowych: w przypadku igły NovoFine wyniósł on 0,91 zł, natomiast średni koszt igły w ramieniu komparatora 0,57 zł. Zużycie igieł oszacowano w oparciu o informacje pochodzące z ChPL analizowanych insulin dotyczące zalecanej ilości podań w ciągu doby, przy założeniu o wykorzystaniu jednej igły na jedno podanie leku.

Koszty monitorowania glikemii

Wnioskodawca oszacował koszty testów SMBG na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 29 sierpnia 2018 roku w podziale na grupy pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz pacjentów z cukrzycą typu 2, ze względu na odmienne poziomy odpłatności.

Tabela 43. Koszty testów SMBG [zł]

Poziom finansowania*	Kategoria kosztowa	Koszt testu SMBG		
		NFZ	Pacjent	NFZ + Pacjent
30%**	Koszt opakowania	26,91	12,02	38,93
	Koszt pojedynczego testu SMBG	0,54	0,24	0,78
Ryczałt	Koszt opakowania	35,24	3,68	38,93
	Koszt pojedynczego testu SMBG	0,70	0,07	0,78

Skróty: **SMBG** – samokontrola stężenia glukozy we krwi (ang. Self-Monitoring of Blood Glucose)

* Odpłatność ryczałtowa przysługuje pacjentom z T1DM, pacjentom z pozostałymi typami cukrzycy wymagającymi co najmniej 3 wstrzyknięć insuliny na dobę oraz w przypadku stosowania pompy insulinowej, natomiast w pozostałych przypadkach odpłatność wynosi 30%

** Wnioskodawca założył, że wszyscy pacjenci z T2DM będą otrzymywali odpłatność 30%

Średni koszt lancetu, pokrywany w całości przez pacjenta, oszacowano na poziomie 0,32 zł na podstawie cen zaczerpniętych z aptek internetowych.

Koszt hipoglikemii

Założono, że koszty będą generowane w przypadku wystąpienia bardzo ciężkiej hipoglikemii, gdyż wymaga ona hospitalizacji oraz w przypadku wystąpienia ciężkiej hipoglikemii, w której wystarczające jest zastosowanie farmakoterapii. Koszt hospitalizacji oszacowano w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ nr 119/2017 w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne, natomiast koszt farmakoterapii na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 29 sierpnia 2018 roku. Odsetek pacjentów, u których występuje hipoglikemia wnioskodawca oszacował w oparciu o dane z publikacji dotyczącej badania *Diabetes Control and Complications Trial*, w której analizowano działania niepożądane związane z cukrzycą typu 1.

Tabela 44. Koszty hipoglikemii [zł]

Kategoria kosztów		Koszt jednostkowy	Odsetek pacjentów	Koszt na epizod – NFZ	Koszt na epizod – NFZ + pacjent
Hospitalizacja	Cukrzyca z powikłaniami i inne stany hipoglikemiczne (Grupa JGP K35)	2 380,00	2,4%	57,12	57,12
Farmakoterapia	Glukagon	NFZ – 61,15 NFZ+pacjent – 64,35	97,6%	59,68	62,81
Razem				116,80	119,93

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego. Wnioskodawca przyjął ten sam zestaw użyteczności zarówno dla pacjentów z T1DM, jak i pacjentów z T2DM. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Bazowa użyteczność dla pacjentów z cukrzycą	0,792	Dudzińska 2013, Golicki 2015
Spadki użyteczności		
Pojedynczy epizod łagodnej lub umiarkowanej dziennej hipoglikemii (SE)	0,004 (0,0003)	Evans 2013a
Pojedynczy epizod łagodnej lub umiarkowanej nocnej hipoglikemii (SE)	0,007 (0,0004)	
Pojedynczy epizod ciężkiej hipoglikemii (SE)	0,057 (0,0021)	
Samokontrola glikemii – test SMBG	0,000	Założenie wnioskodawcy
Wzrost BMI o 1 punkt (SE)	0,0061 (0,001)	Bagust 2005
Brak elastyczności dawkowania insuliny	0,000	Założenie wnioskodawcy

Skróty: SE – błąd standardowy (ang. standard error)

Dyskontowanie

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

CMA

Tabela 46. Wyniki analizy podstawowej – CMA

Parametr	T1DM – dzieci		T2DM	
	IDegAsp + IAsp	IDet + IAsp	IDegAsp ± OAD	IGlar + IAsp ± OAD
Perspektywa NFZ				
Koszt leczenia [zł]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł] IDegAsp vs. komparator	■		■	
Perspektywa NFZ+pacjent				
Koszt leczenia [zł]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł] IDegAsp vs. komparator	■		■	

Skróty: *IAsp* – insulina aspart; *IDegAsp* – insulina degludec/insulina aspart; *IDet* – insulina detemir; *IGlar* – insulina glargine; *OAD* – doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. Oral Anti-diabetic Drugs); **T1DM** – cukrzyca typu 1 (ang. Type 1 Diabetes Mellitus); **T2DM** – cukrzyca typu 2 (ang. Type 2 Diabetes Mellitus)

Biorąc pod uwagę oszacowania kosztów inkrementalnych, zarówno w przypadku cukrzycy typu 1 u dzieci, jak i cukrzycy typu 2, oceniana technologia medyczna ■ od uwzględnionych technologii alternatywnych.

W cukrzycy typu 1 w populacji pediatrycznej IDegAsp jest ■ od komparatora o ■ z perspektywy płatnika publicznego, natomiast z perspektywy wspólnej: o ■.

W cukrzycy typu 2 IDegAsp jest ■ od IGlar+IAsp o ■ z perspektywy płatnika publicznego, natomiast z perspektywy wspólnej: o ■.

CUA

Tabela 47. Wyniki analizy podstawowej – CUA

Parametr	T1DM – dorośli		T2DM	
	IDegAsp + IAsp	IDet + IAsp	IDegAsp ± OAD	BIAsp ± OAD
Perspektywa NFZ				
Koszt leczenia [zł]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł] IDegAsp vs. komparator	■		■	
Efekt [QALY]	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [QALY] IDegAsp vs. komparator	■		■	
ICUR [zł/QALY] IDegAsp vs. komparator	■		■	

Parametr	T1DM – dorośli		T2DM	
	IDegAsp + IAsp	IDet + IAsp	IDegAsp ± OAD	BIAsp ± OAD
Perspektywa NFZ+pacjent				
Koszt leczenia [zł]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł] IDegAsp vs. komparator	■		■	
Efekt [QALY]	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [QALY] IDegAsp vs. komparator	■		■	
ICUR [zł/QALY] IDegAsp vs. komparator	■		■	

Skróty: **BIAsp** – insulina dwufazowa aspart; **IAsp** – Insulina aspart; **IDegAsp** – insulina degludec/insulina aspart; **IDet** – insulina detemir; **OAD** – doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. Oral Anti-diabetic Drugs); **T1DM** – cukrzyca typu 1 (ang. Type 1 Diabetes Mellitus); **T2DM** – cukrzyca typu 2 (ang. Type 2 Diabetes Mellitus)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w cukrzycy typu 1 u dorosłych stosowanie IDegAsp + IAsp w miejsce IDet + IAsp jest ■ – oszacowany dla ww. porównania ICUR wskazuje ■ zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej.

W cukrzycy typu 2 oszacowania wnioskodawcy wykazały, że stosowanie IDegAsp ± OAD w miejsce BIAsp ± OAD jest ■. Z perspektywy płatnika publicznego oszacowany dla ww. porównania ICUR wskazuje ■, natomiast z perspektywy wspólnej ■.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Zgodnie z analizami wnioskodawcy stosowanie IDegAsp jest ■ (CMA) oraz ■ (CUA) w porównaniu do poszczególnych komparatorów z perspektywy NFZ oraz wspólnej (z wyjątkiem porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD w populacji pacjentów z T2DM w perspektywie wspólnej, gdzie IDegAsp jest ■). Zgodnie z założeniami dotyczącymi finansowania wnioskowanej technologii lekowej, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej Ryzodeg ■.

Natomiast z perspektywy wspólnej, tj. płatnika i pacjenta, ceny progowe wynoszą:

- w populacji z T1DM (dzieci i dorośli):
 - dla porównania IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp (dorośli): ■
 - dla porównania IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp (dzieci): ■
- w populacji z T2DM:
 - dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD: ■
 - dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD: ■

W związku z przedstawieniem w AKL wnioskodawcy randomizowanych badań klinicznych dotyczących cukrzycy typu I i cukrzycy typu II, w których wykazano istotne statystycznie różnice dla wybranych punktów końcowych na korzyść wnioskowanej technologii lekowej, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy nie uwzględnia trzeciego z wnioskowanych wskazań, tj. cukrzycy o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO), co zostało wskazane wnioskodawcy w piśmie dotyczącym niespełniania wymagań minimalnych. W odpowiedzi wnioskodawca przedstawił następujące uzasadnienie:

Nie odnaleziono danych pozwalających na przeprowadzenie porównania w populacji pacjentów z cukrzycą o znanej przyczynie. Populację docelową określono zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym dla insuliny glargine i insuliny detemir, tj. innych długodziałających analogów insuliny stanowiących komparatory dla IDegAsp. Wskazania te obejmują cukrzycę o znanej przyczynie pomimo, że podobnie jak w przedłożonej analizie dla IDegAsp nie znaleziono badań pozwalających na przeprowadzenie porównania w tej populacji.

W związku z powyższym w opinii analityków Agencji dla tego wskazania **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. W ramach niniejszej AWA przyjęto, że cena leku Ryzodeg wynikająca z art. 13 ustawy o refundacji będzie ceną najtańszego leku [redacted] a więc jest to cena [redacted] od wnioskowanej. Należy jednak zaznaczyć, że powyższe założenie wiąże się ze znacznym ograniczeniem, gdyż nie uwzględnia ono całkowitego kosztu stosowania leku wnioskowanego, tj. brak uwzględnienia kosztów igieł i testów SMBG, co wynika z braku wystarczających danych do wyznaczenia tych kosztów. W związku z tym oszacowania powyższej ceny progowej należy traktować z dużą ostrożnością.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

CMA

W ramach przeprowadzonej przez wnioskodawcę jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano zmiany kosztów insuliny z uwzględnieniem/bez uwzględnienia populacji 75+ oraz rozważano scenariusz bez uwzględnienia kosztów testów SMBG. Testowane wartości parametrów nie wpływają na zmianę wnioskowania w każdym z porównań i z każdej perspektywy – podjęcie pozytywnej decyzji o objęciu IDegAsp refundacją będzie wiązało się z [redacted]

CUA

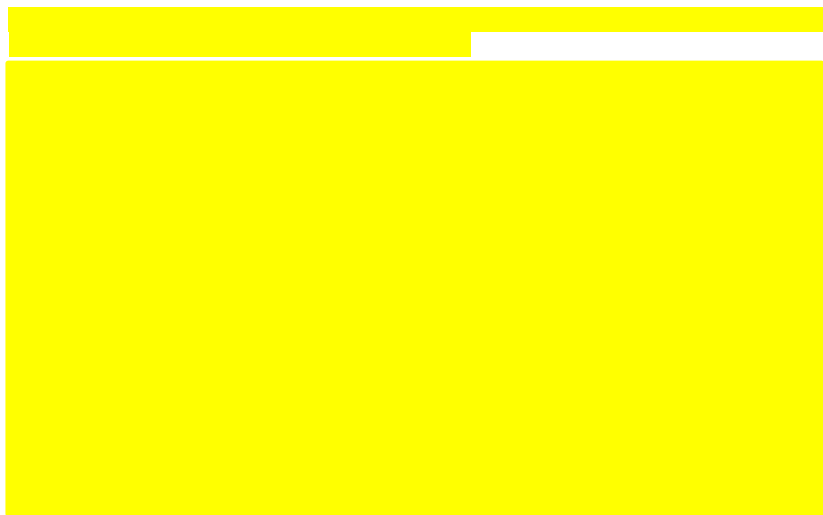
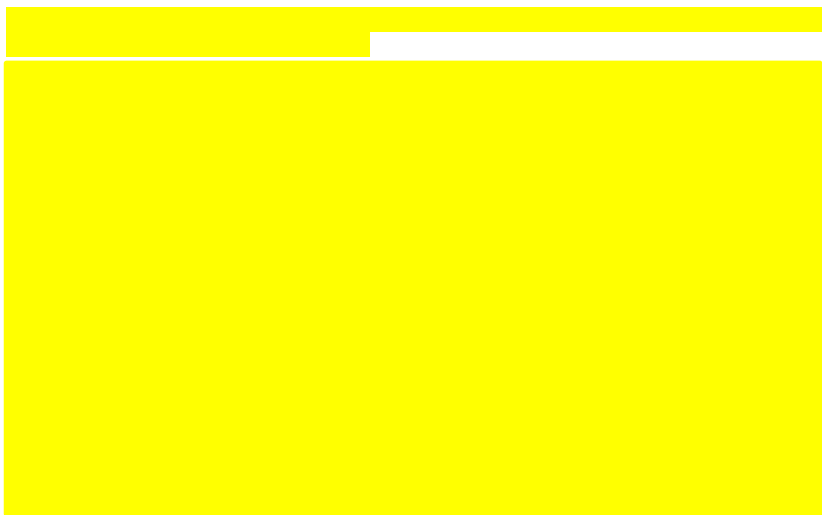
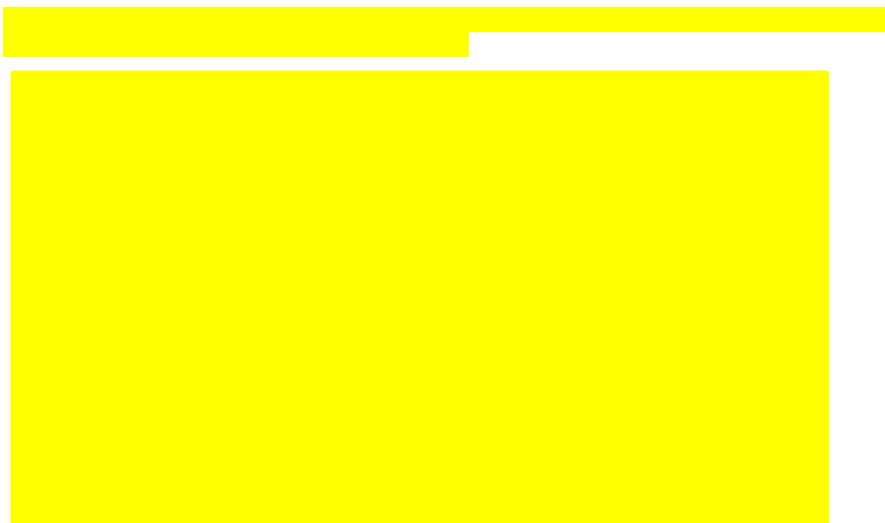
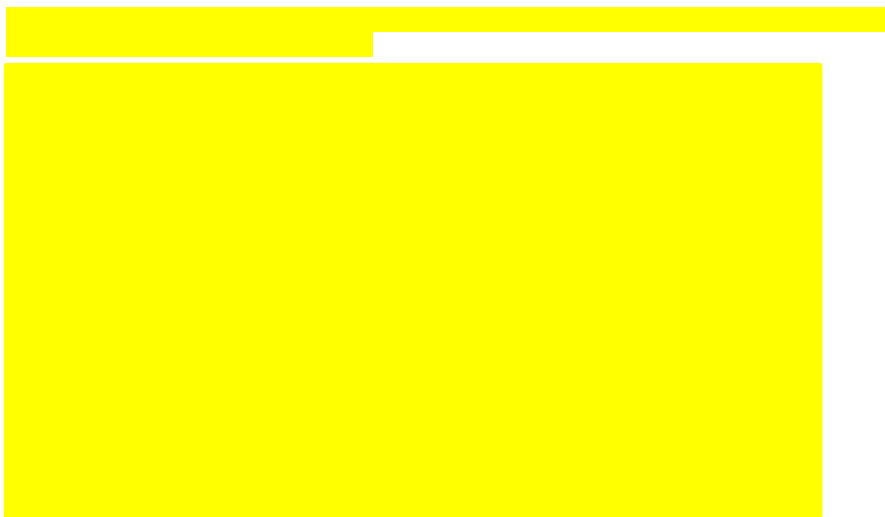
Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała zarówno analizę jednokierunkową jak i analizę probabilistyczną.

Analiza jednokierunkowa

W analizie wrażliwości przetestowano łącznie 10 możliwych scenariuszy – większość z nich potwierdziła wnioski z analizy podstawowej, wykazując że IDegAsp jest [redacted] w populacji dorosłych pacjentów z T1DM po zmianie parametru dotyczącego maksymalnego spadku użyteczności dla wzrostu BMI – terapia IDegAsp + IAsp [redacted]

Analiza probabilistyczna

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej IDegAsp + IAsp w każdej z analizowanych subpopulacji względem poszczególnych komparatorów, przy założeniu o gotowości do zapłaty na poziomie wartości progu o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7, [redacted]



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 48. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym analizowaną populację stanowią m.in. pacjenci z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO), która to została pominięta w ramach analizy ekonomicznej. Zwrócono na to uwagę w piśmie skierowanym do wnioskodawcy w sprawie niespełniania wymagań minimalnych. Wnioskodawca, w ramach odpowiedzi na pismo, uzasadnił ten fakt nieodnalezieniem <i>danych pozwalających na przeprowadzenie porównania w populacji pacjentów z cukrzycą o znanej przyczynie</i> , aczkolwiek należy zwrócić uwagę, iż nie podano żadnej informacji w jaki sposób wyszukiwano powyższe dane.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK/NIE	Analizę kosztów użyteczności przeprowadzono dla porównań IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp w T1DM u dorosłych oraz IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD w T2DM. Dla porównań IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp w T1DM u dzieci oraz IDegAsp ± OAD vs IGLar + IAsp ± OAD w T2DM przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Mając jednak na względzie, że wyniki AKL nie wykazały jednoznacznie przewagi ocenianej interwencji nad komparatorami dla porównań uwzględnionych w CUA, zasadnym wydaje się być przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów dla wszystkich porównań. W piśmie w sprawie niespełniania wymagań minimalnych, Agencja zwróciła się do wnioskodawcy o przeprowadzenie CMA, aczkolwiek nie uwzględniono tej uwagi, zaznaczono natomiast, że <i>w świetle wyników CUA i [redacted] dla IDegAsp względem komparatorów z perspektywy NFZ (również w przypadku ograniczenia analizy jedynie do kosztów insulinoterapii), ewentualne przeprowadzenie CMA wykazałoby [redacted], a zatem [redacted] IDegAsp względem BIAsp w T2DM i IDet + IAsp w T1DM</i> . Analitycy Agencji w ramach obliczeń własnych przeprowadzili CMA dla wskazanych porównań z wykorzystaniem modelu przekazanego przez wnioskodawcę (patrz rozdz. 5.3.4.).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizy przeprowadzono zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej, ze względu na współpłacenie za leki przez pacjenta.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	W ramach CMA przyjęto roczny horyzont czasowy, natomiast w ramach CUA – horyzont 5-letni. Cukrzyca jest chorobą przewlekłą, w związku z czym zasadnym wydaje się być przyjęcie horyzontu dożywotniego. W piśmie w sprawie niespełniania wymagań minimalnych, zwrócono uwagę na ten fakt, aczkolwiek wnioskodawca stwierdził, że założenie o 5-letnim horyzoncie czasowym jest uzasadnione. Biorąc pod uwagę fakt, iż w ramach niniejszej analizy przyjęto CMA jako analizę podstawową (roczny horyzont czasowy), horyzont czasowy w CUA nie jest znaczącym parametrem wpływającym na wnioskowanie.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wartości użyteczności testowano również w ramach analizy wrażliwości.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	W ramach analizy kosztów-użyteczności przeprowadzono analizę jednokierunkową i analizę probabilistyczną, natomiast w ramach analizy minimalizacji kosztów – analizę jednokierunkową.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- W analizie nie uwzględniono długofalowych powikłań cukrzycy. Podejście takie jest podyktowane metodyką badań dla IDegAsp. Kontrola glikemii była testowana za pomocą testów typu non-inferiority. W konsekwencji różnice między poszczególnymi schematami terapii zostały określone przez inne parametry, takie jak częstość hipoglikemii. Częstość długofalowych powikłań związana jest jednak przede wszystkim z kontrolą glikemii. W konsekwencji, ze względu na brak różnic w tym zakresie nie jest również możliwe uzyskanie różnic w zakresie długoterminowych komplikacji.
- W analizie przyjęto, że schematy leczenia pacjentów pozostają niezmiennie w horyzoncie analizy. W rzeczywistości terapia pacjentów z cukrzycą jest procesem dynamicznym – modyfikowane są dawki, schematy leczenia i poszczególne preparaty. Ze względu na jednakową skuteczność porównywanych schematów w zakresie kontroli glikemii założenie to ma nieistotny wpływ na wyniki analizy (prawdopodobieństwo zmiany terapii oraz potencjalne schematy stosowane po zmianie terapii będą jednakowe niezależnie od terapii stosowanej przed zmianą).
- Dane dot. efektywności zaczerpnięto z oryginalnego modelu. Dane te pochodzą z tych samych badań, które zostały włączone do analizy klinicznej, jednak zostały uzyskane na podstawie analizy danych indywidualnych pacjentów z dostosowaniem względem leczenia stosowanego w momencie kwalifikacji do badania, płci, wieku i regionu pochodzenia. Przyjęcie danych z dostosowanych analiz jest podejściem zasadnym i wiąże się z uzyskaniem bardziej precyzyjnych wyników w porównaniu do przeprowadzenia oszacowań w oparciu o wyniki z analizy klinicznej, które są dostępne jedynie w postaci zagregowanej.
- W analizie nie uwzględniono różnic w efektywności i dawkowaniu w przypadku stwierdzenia braku istotności statystycznej. Podejście takie jest konserwatywne, gdyż w niemal wszystkich ocenianych punktach końcowych uwzględnianych w modelu pacjenci leczeni IDegAsp uzyskali korzystniejsze wyniki w porównaniu do komparatora.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

Wnioskodawca przeprowadził dwa rodzaje analiz ekonomicznych: kosztów-użyteczności oraz minimalizację kosztów w zależności od porównywanych interwencji (patrz rozdz. 5.1.1.). W uzasadnieniu powyższego podejścia powołano się na wyniki analizy skuteczności klinicznej, w której dla części punktów końcowych wykazano różnice istotne statystycznie, jednocześnie zaznaczając, że nieznacznie przekładają się one na istotność kliniczną, a co za tym idzie – na jakość życia pacjentów. Założono zatem, na podstawie publikacji McClure 2018 dotyczącej użyteczności mierzonych za pomocą kwestionariusza EQ-5D w populacji pacjentów z T2DM, że różnica w efektach zdrowotnych wynosząca więcej niż 0,03 QALY będzie istotna klinicznie i w tym wypadku należy przeprowadzić CUA, w przeciwnym wypadku – CMA. W opinii analityków Agencji argumenty przedstawione przez wnioskodawcę nie stanowią wystarczającego uzasadnienia dla przeprowadzenia CUA dla porównań IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp w populacji z T1DM (dorośli) oraz IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD w populacji z T2DM. Biorąc pod uwagę brak dowodów na wyższość ocenianej interwencji nad komparatorami (badania włączone do przeglądu systematycznego oceniające skuteczność IDegAsp zostały zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej – hipoteza *non-inferiority*) właściwym podejściem jest przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów. Podobne

stanowisko przedstawiono w australijskiej rekomendacji PBAC 2017, gdzie wnioskodawca pierwotnie porównywał IDegAsp z BIAsp za pomocą techniki analitycznej CUA, jednak po podważeniu zasadności przyjętej metodyki przez PBAC przeprowadzono CMA. Powyższą argumentację przedstawiono w piśmie w sprawie niespełniania wymagań minimalnych skierowanym do wnioskodawcy, aczkolwiek wnioskodawca nie uwzględnił stosownych uzupełnień zaznaczając, że *australjska rekomendacja nie może być bezpośrednio odnoszona do wyników analiz przedłożonych AOTMiT*. W celu zaprezentowania najbardziej wiarygodnych wyników, w ramach niniejszej AWA, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy w ramach obliczeń własnych (rozd. 5.3.4.)

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- *W analizie uwzględniono fakt, iż część pacjentów (pacjenci w leku powyżej 75. roku życia) będzie stosować insuliny bezpłatnie. Dane NFZ dotyczące wielkości sprzedaży leków nie są jednak raportowane w podziale na pacjentów powyżej i poniżej 75. roku życia. W konsekwencji (...) odsetki pacjentów i średnie koszty insuliny oszacowano w oparciu o komunikaty DGL oraz Uchwały Rady NFZ. Rzeczywiste udziały sprzedaży w poszczególnych grupach pacjentów mogą nieznacznie odbiegać od przeprowadzonych oszacowań.*

Komentarz analityka Agencji:

Wnioskodawca w ramach analizy podstawowej uwzględnił populację 75+, co zawiąza koszty dla płatnika publicznego w ramieniu komparatora. Należy jednak wskazać, iż w ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym nie uwzględniano tej populacji – wyniki wskazują na , a więc nie zmienia to wnioskowania z analizy głównej.

- *Zużycie testów SMBG określono kompilując dane z zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego oraz badań RCT dla IDegAsp. Rzeczywiste zużycie SMBG może odbiegać od przyjętych założeń. Wpływ przyjętych założeń na wyniki analizy przetestowano w ramach analizy wrażliwości.*
- *Założenia dotyczące dawkowania przyjęto na podstawie badań RCT. Rzeczywiste dawkowanie może odbiegać od dawkowania w badaniach klinicznych. Niemniej jednak relacje w dawkowaniu IDegAsp w porównaniu do komparatorów najprawdopodobniej będą zbliżone w rzeczywistej praktyce do tych raportowanych w badaniach. Podejście takie zostało przyjęte w wyniku konieczności zestawienia efektów zdrowotnych z odpowiadającym im zużyciem leków.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Dawkowanie insuliny uwzględnione w AE wnioskodawcy zostało ustalone odrębnie dla każdego z porównań. Zasadnym wydaje się być założenie nieznacznych różnic w dawkowaniu wnioskowanego leku między pacjentami z T1DM lub T2DM, a także różnic w obrębie pacjentów z T1DM między populacją dorosłych i pediatrycznych pacjentów. Natomiast niezasadne wydaje się założenie o odmiennym dawkowaniu IDegAsp u pacjentów z T2DM – wnioskodawca przyjął różne dawki w zależności od porównywanej interwencji w ramieniu komparatora. W opinii analityków Agencji powyższe podejście jest błędne, gdyż dawkowanie nie powinno zależeć od przyjętego komparatora, a od jednostki chorobowej czy też wieku i stanu pacjenta. Biorąc pod uwagę fakt, iż różnice te nie są znaczne i nie zmieniają wnioskowania, odstąpiono od przeprowadzania obliczeń własnych w tym zakresie. Należy jednak podkreślić, że założenia dotyczące dawkowania przyjęte w AE znacznie odbiegają od założeń przyjętych w BIA wnioskodawcy, gdzie uwzględniono niższe dawkowanie i przyjęto DDD dla insuliny wynoszące 40 IU (rozd. 6.1.2.).
- Wnioskodawca arbitralnie założył, że w cukrzycy typu 2 wszyscy pacjenci stosujący IDegAsp nie będą stosowali insuliny bolusowej, tj. IAsp, gdyż nie jest to konieczne. Podejście to zostało uzasadnione założeniem, że (...) *pacjenci z T2DM będą stosować IDegAsp w monoterapii lub w skojarzeniu z OAD (zgodnie z ChPL dla Ryzodeg). Założenie to jest zgodne z porównaniami przeprowadzonymi w analizie klinicznej i analizie ekonomicznej. W ChPL dla Ryzodeg dopuszczono również możliwość stosowania IDegAsp w skojarzeniu z bolus w T2DM. Niemniej jednak wyniki badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej wskazują na jednakową skuteczność w zakresie kontroli glikemii w T2DM dla IDegAsp ± OAD i MIXa / LAA + bolus ± OAD, a więc bez konieczności dodania bolus do IDegAsp. W konsekwencji stosowanie skojarzenia IDegAsp + bolus w T2DM nie ma uzasadnienia w świetle dostępnych dowodów naukowych i nie zostało uwzględnione (...)*. Warto jednak zwrócić uwagę, iż ChPL Ryzodeg dopuszcza stosowanie insuliny bolusowej u pacjentów z T2DM i należałoby taki wariant przetestować przynajmniej w ramach analizy wrażliwości.

- W AE wnioskodawcy uwzględniono dane DGL z serwisu IKAR pro bez podania informacji jakiego okresu dotyczą te dane, w związku z czym nie ma możliwości ich pełnej weryfikacji. Można jedynie przypuszczać, iż dane przedstawione w załączonym modelu elektronicznym obejmujące okres od stycznia 2013 roku do czerwca 2018 roku są danymi wykorzystanymi do niniejszej analizy.
- Wnioskodawca nie uwzględnił kosztów wszystkich, możliwych do zastosowania insulin z poszczególnych grup: LAA (długodziałające, bazalne), RAA (szybkodziałające, bolusowe) oraz MIX (mieszanki dwufazowe), co jest niespójne z danymi wejściowymi do BIA, gdzie zostały one uwzględnione. Należy jednak podkreślić, że [redacted] oraz mniejszym zużyciem insuliny szybkodziałającej, igieł i testów SMBG w ramieniu ocenianej interwencji (szczegółowe omówienie zamieszczono w rozdz. 5.4. Komentarz Agencji). Dodatkowo należy wskazać, iż wraz z wejściem w życie Obwieszczenia MZ z 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r. (obwieszczenie nie było dostępne przed datą złożenia wniosku refundacyjnego), [redacted] (patrz rozdz. 5.3.4.).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności analizy przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie skrajnych wartości parametrów, sprawdzenie kodu źródłowego pod kątem błędów syntaktycznych oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzaniu do modelu tych samych danych. Zgodnie z informacją zawartą w AE wnioskodawcy błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania IDegAsp w leczeniu T1DM oraz T2DM. Odnaleziono dwie analizy użyteczności kosztów (Evans 2016, Sanchez-Pedraza 2016), w których [redacted] dla porównania IDegAsp z BIAsp w populacji pacjentów z T2DM. [redacted]

Walidacja zewnętrzna

Zgodnie z informacją zawartą w AE wnioskodawcy na str. 92 ze względu na krótki horyzont modelu oraz brak modelowania długofalowych konsekwencji zdrowotnych nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej.

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający. W procesie weryfikacji nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla przedmiotowej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, z którymi można byłoby porównać wyniki ocenianej AE.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Biorąc pod uwagę, że wyniki AKL nie wykazały jednoznacznie przewagi ocenianej interwencji nad komparatorami, analitycy Agencji uznali, że jako prawidłową metodykę należy uznać analizę minimalizacji kosztów dla wszystkich uwzględnionych porównań. W związku z faktem, iż wnioskodawca dla dwóch z nich przeprowadził CUA, postanowiono wykonać CMA w ramach obliczeń własnych z wykorzystaniem modelu przekazanego przez wnioskodawcę (szczegółowe wyjaśnienie w rozdz. 5.3., tab. Tabela 48). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Wyniki obliczeń własnych – CMA

Parametr	T1DM – dorośli		T2DM	
	IDegAsp + IAsp	IDet + IAsp	IDegAsp ± OAD	BIAsp ± OAD
Perspektywa NFZ				
Koszt leczenia [zł]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł] IDegAsp vs. komparator	■		■	
Cena progowa	■			
Perspektywa NFZ+pacjent				
Koszt leczenia [zł]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł] IDegAsp vs. komparator	■		■	
Cena progowa	■		■	

Oszacowania analityków Agencji potwierdzają wnioskowanie z analiz wnioskodawcy – zaprezentowane w powyższej tabeli koszty inkrementalne wskazują na ■ po stronie płatnika publicznego, zarówno w przypadku cukrzycy typu 1 u dorosłych, jak i cukrzycy typu 2. ■ można zaobserwować w przypadku porównania IDegAsp z BIAsp z perspektywy wspólnej (■), co wynika z większych kosztów po stronie pacjenta: zużycie igieł jest w tym przypadku nieróżnicujące, gdyż ilość podań jest taka sama, jednak cena pojedynczej igły dla Ryzodegu jest wyższa, a całość kosztu pokrywa pacjent. Dodatkowo insulina dwufazowa aspart ma ■

Oszacowane w tym przypadku ceny progowe z perspektywy wspólnej są ■

W związku z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ, na którym znajduje się tańsza insulina glargine (nieдоступna w chwili składania wniosku refundacyjnego) – lek Semglee (cena zbytu netto: 106 zł) postanowiono przeprowadzić obliczenia własne dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD w populacji z T2DM przy uwzględnieniu kosztów najtańszej insuliny glargine oraz bez uwzględnienia populacji 75+. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50. Wyniki obliczeń własnych – uwzględnienie najtańszej insuliny glargine z aktualnie obowiązującego Obwieszczenia MZ, tj. od 1 marca 2019 r.

Parametr	T2DM	
	IDegAsp ± OAD	IGlar + IAsp ± OAD
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]	■	■
Koszt inkrementalny [zł] IDegAsp vs. komparator	■	
Cena progowa [zł]	■	

Warto ponadto zauważyć, że dodatkowe źródło oszczędności po stronie wnioskowanego leku stanowi uwzględnienie bezpłatnego wydawania leków będących komparatorami dla Ryzodegu w populacji 75+, a tym samym znaczny wzrost dopłat NFZ do tych leków. Podejście to wydaje się słuszne i zgodne ze stanem faktycznym refundacji leków w Polsce, nie mniej jednak nie jest to założenie konserwatywne.

W analizach użyteczności kosztów przeprowadzonych przez wnioskodawcę wykazano, iż stosowanie wnioskowanej technologii lekowej jest [redacted] względem komparatorów, [redacted], z wyjątkiem porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD w T2DM, gdzie [redacted]

[redacted] Analiza ta w opinii analityków AOTMiT nie powinna jednak stanowić podstawy do wnioskowania o opłacalności wnioskowanego leku.

Oprócz wybrania nie w pełni uzasadnionej techniki analitycznej, tj. CUA zamiast CMA, analitycy Agencji zidentyfikowali kilka dodatkowych ograniczeń. Przede wszystkim w analizie nie uwzględniono pełnej populacji ze wskazania z wniosku refundacyjnego, tj. pacjentów z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO), uzasadniając to brakiem odnalezienia odpowiednich danych. Jednakże w analizach wnioskodawcy nie wskazano sposobu wyszukiwania danych pozwalających na przeprowadzenie analizy dla powyższego wskazania, ani też nie stwierdzono, że takie wyszukiwanie przeprowadzono. Również dawkowanie insuliny zostało ustalone odrębnie dla każdego z porównań. Niezasadne wydaje się założenie odmiennego dawkowania IDegAsp u pacjentów z T2DM – wnioskodawca przyjął różne dawki wnioskowanego leku w zależności od przeprowadzonego porównania. W opinii analityków Agencji powyższe podejście jest błędne, gdyż dawkowanie nie powinno zależeć od przyjętego komparatora, a od jednostki chorobowej czy też wieku i stanu pacjenta. Dodatkowo założenia dotyczące dawkowania przyjęte w AE znacznie odbiegają od założeń przyjętych w BIA wnioskodawcy, gdzie uwzględniono niższe dawkowanie i przyjęto DDD dla insuliny wynoszące 40 IU. Wnioskodawca założył także, że w cukrzycy typu 2 wszyscy pacjenci stosujący IDegAsp nie będą stosowali insuliny bolusowej, tj. IAsp, gdyż nie jest to konieczne. Warto jednak zwrócić uwagę, iż ChPL Ryzodeg dopuszcza stosowanie insuliny bolusowej u pacjentów z T2DM i należałoby taki wariant przetestować przynajmniej w ramach analizy wrażliwości. Nie uwzględniono także kosztów wszystkich, możliwych do zastosowania insuliny z poszczególnych grup: LAA (długodziałające, bazalne), RAA (szybkodziałające, bolusowe) oraz MIX (mieszanki dwufazowe), co jest niespójne z danymi wejściowymi do BIA.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ryzodeg (IDegAsp, insulina degludec/insulina aspart) w leczeniu w populacji:

- dorosłych, młodzieży i dzieci od 2 roku życia z cukrzycą typu 1 (T1DM),
- pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM):
 - leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ lub
 - leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii,
- pacjentów z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika i świadczeniobiorcy).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym.

Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci z:

- T1DM – dorośli, młodzież i dzieci od 2 r.ż.,
- T2DM – leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ lub leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii,
- cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Ryzodeg ze środków publicznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Ryzodeg we wnioskowanych wskazaniach, w ramach

Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano zmienność parametrów takich jak udział w rynku leków czy też odmienne koszty komparatorów.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację, w której wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana, określono na podstawie danych sprzedażowych NFZ (komunikaty DGL NFZ), za okres 01.2016-06.2018. Przy założeniu DDD dla insuliny wg WHO równej 40 IU, 365 DDD w ciągu roku na pacjenta oraz stosowania insuliny wyłącznie przez pacjentów z T1DM i T2DM, liczbę pacjentów (pacjentoterapii) oszacowano jako iloraz rocznego zużycia insuliny LAA i MIX i średnich dawek dobowych oraz liczby dni w roku. Następnie, przy wykorzystaniu odsetka osób stosujących schemat basal + bolus wśród stosujących LAA, odsetka pacjentów z HbA1c \geq 8% w populacji pacjentów z T2DM oraz odsetka pacjentów z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii w czasie stosowania NPH, oszacowano wielkość populacji docelowej. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 51. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej (na podstawie AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.5)

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek		Komentarz / źródło danych
A.	Wielkość sprzedaży jednostek (IU) leków - dane roczne [mld IU]	[redacted]	[redacted]	Prognoza wnioskodawcy na podst. danych sprzedażowych NFZ (komunikaty DGL) za okres 01.2016 - 06.2018
B.	Dawka dzienna [IU]	40		WHO ATC Index
C.	Prognozowana liczba pacjentów (rocznych pacjentoterapii)	[redacted]	[redacted]	Obliczenia wnioskodawcy: iloraz rocznego zużycia insuliny LAA i MIX i średnich dawek dobowych oraz liczby dni w roku. [A. / B. / 365,25]
D.	Odsetek osób stosujących schemat basal + bolus wśród stosujących LAA	77,6%		Rathmann 2017
E.	Odsetek pacjentów z HbA1c \geq 8% w populacji pacjentów z T2DM	37,7%		Sieradzki 2006, Andel 2008
F.	Odsetek pacjentów z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii w czasie stosowania NPH	33,3%		Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006
G.	Pacjenci w wieku od 2 lat i powyżej chorzy na cukrzycę typu 1 oraz pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% lub z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz pacjenci z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO) leczeni LAA + bolus (scenariusz istniejący)	[redacted]	[redacted]	Obliczenia wnioskodawcy: iloczyn prognozowanej liczby pacjentów stosujących LAA i odsetka osób stosujących schemat basal + bolus wśród stosujących LAA [C.1. * D.]
H.	Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% lub z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz pacjenci z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO) leczeni MIXa (scenariusz istniejący)	[redacted]	[redacted]	Obliczenia wnioskodawcy: suma prognozowanej liczby pacjentów stosujących MIXa w populacji docelowej [C.2. * E. + C.2. * F. - C.2. * E * F]
I.	Populacja docelowa	[redacted]	[redacted]	[G. + H.]

Komentarz analityka Agencji

Zgodnie z danymi NFZ odsetek osób stosujących schemat basal + bolus wśród stosujących LAA w 2018 roku wyniósł 88,3%, jednak przyjęcie tej wartości w modelu wnioskodawcy nie wpływa znacząco na wyniki –

Dawkowanie insuliny

Na podstawie badań porównujących IDegAsp z wybranymi komparatorami oszacowano stosunek dawek końcowych insuliny stosowanych w populacji docelowej – dla porównania IDegAsp+IAsp vs. IDet+IAsp w populacji

dorosłych z T1DM stosunek ten wyniósł []; dla porównania IDegAsp+IAsp vs. IDet+IAsp w populacji dzieci z T1DM wyniósł []; dla porównania IDegAsp vs. IGlar w populacji T2DM wyniósł []; dla porównania IDegAsp vs. AWBsp wyniósł []. W celu wyznaczenia średniego stosunku dawki IDegAsp/LAA, na podstawie odnalezionych badań oszacowano udziały poszczególnych subpopulacji pacjentów w populacji pacjentów z cukrzycą – pacjenci z T2DM stanowią 90,2%, dorośli z T1DM stanowią 9,1%, a dzieci z T1DM stanowią 0,7% pacjentów z cukrzycą. Otrzymane stosunki dawek wykorzystano do obliczenia dziennej dawki IDegAsp w oparciu o DDD LAA i MIX, wynoszące 40 IU zgodnie z WHO/ATC Index. Otrzymane wielkości dawek przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Wielkość dawek insulin bazalnych wykorzystanych w analizie podstawowej wnioskodawcy

Parametr	IDegAsp vs. LAA			IDegAsp vs. MIXa		
	Dawka LAA	Stosunek dawki IDegAsp/LAA	Dawka IDegAsp	Dawka MIXa	Stosunek dawki IDegAsp/MIXa	Dawka IDegAsp
Analiza podstawowa	40	[]	[]	[]	[]	[]
Wariant minimalny		[]	[]	[]	[]	[]
Wariant maksymalny		[]	[]	[]	[]	[]

W oparciu o wyniki badań porównujących IDegAsp vs LAA oraz opisaną powyżej strukturę populacji chorych na cukrzycę wyznaczono również liczbę IU insuliny bolus przypadających na 1 IU insuliny bazalnej, dzięki czemu oszacowano wielkość dawek insuliny bolus stosowanej w skojarzeniu.

Tabela 53. Wielkość dawek insulin bolusowych wykorzystanych w analizie podstawowej wnioskodawcy

Parametr	LAA			IDegAsp		
	Dawka LAA	Liczba IU bolus na 1 IU LAA	Dawka bolus	Dawka IDegAsp	Liczba IU bolus na 1 IU IDegAsp	Dawka bolus
Analiza podstawowa	40	[]	[]	[]	[]	[]
Wariant minimalny		[]	[]		[]	[]
Wariant maksymalny		[]	[]		[]	[]

W analizie podstawowej wnioskodawcy IDegAsp jest stosowane w dawce [] IU w skojarzeniu z insuliną bolusową w dawce [] IU w porównaniu z LAA w dawce 40 IU w skojarzeniu z insuliną bolusową w dawce [] IU. Natomiast w porównaniu z MIXa w dawce 40 IU, IDegAsp stosowane jest w dawce [] IU dziennie.

Komentarz analityka Agencji

Należy wskazać, że dawkowanie insulin przyjęte w analizie wnioskodawcy nie jest spójne z dawkowaniem wykorzystanym w AE wnioskodawcy (rozdz. 5.1.2).

Koszty

W analizie uwzględniono koszty:

- insulinoterapii
- igieł
- monitorowania glikemii

W AWB wnioskodawcy uwzględniono dane wejściowe dla kosztów analogiczne, jak w przypadku analizy ekonomicznej. Szczegóły opisano w ocenie AE (patrz: rozdz. 5.1.2), natomiast poniżej zamieszczono zestawienie średnich rocznych kosztów w przeliczeniu na jednego pacjenta, będących wynikiem modelowania wnioskodawcy.

Tabela 54. Zestawienie rocznych kosztów w przeliczeniu na jednego pacjenta (zgodnie z modelem wnioskodawcy) w scenariuszu nowym (analiza podstawowa)

Terapia		Koszt terapii			Koszt igieł			Koszt monitorowania glikemii (testów SMBG)			Łącznie				
		Przyjęta perspektywa													
		NFZ	Wspólna	Pacjenta	NFZ	Wspólna	Pacjenta	NFZ	Wspólna	Pacjenta	NFZ		Wspólna	Pacjenta	
T1DM	T2DM										T1DM	T2DM			
IDegAsp (T2DM)															
IDegAsp + bolus (T1DM)	IDegAsp														
	bolus														
LAA + bolus (T1DM, T2DM)	IDet									IDet+bolus					
	IGlar														
	bolus														
MIXa (T2DM)	BIAsp														
	BILis														

Udziały w rynku

Scenariusz istniejący zakłada, że produkt leczniczy Ryzodeg nie jest refundowany ze środków publicznych, a udziały pozostałych produktów leczniczych stosowanych we wnioskowanych wskazaniach będą stałe w kolejnych latach horyzontu czasowego. Udziały te oszacowano na podstawie:

- rocznych danych sprzedażowych NFZ (komunikaty DGL NFZ za okres 07.2017-06.2018) – w przypadku LAA i MIXa;
- prognozowanej wielkości sprzedaży LAA – w przypadku bolus.

W scenariuszu nowym założenia dotyczące stopniowego przejmowania przez Ryzodeg rynku sprzedaży komparatorów oparto na [redacted]. W przypadku przejmowania przez IDegAsp rynku od LAA+bolus oszacowania oparto na [redacted]

Z kolei przejmowanie przez IDegAsp rynku od MIXa oparto na [redacted]

Tabela 55. Udziały produktu leczniczego Ryzodeg w leczeniu T1DM i T2DM

Substancja czynna	Udział w rynku w całym analizowanym horyzoncie czasowym					
	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
IDegAsp vs LAA						
IDegAsp	■	■	■	■	■	■
IGlar	■	■	■	■	■	■
IDet	■	■	■	■	■	■
IDegAsp vs MIXa						
IDegAsp	■	■	■	■	■	■
BIAsp	■	■	■	■	■	■
BILis	■	■	■	■	■	■

IDegAsp – insulina degludec + insulina aspart (Ryzodeg), **IGlar** – insulina glargine, **IDet** – insulina detemir, **BIAsp** – insulina dwufazowa aspart, **BILis** – insulina dwufazowa lispro

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań AWB wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji.

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■	■

Zgodnie z wynikami AWB wnioskodawcy, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ryzodeg spowoduje z perspektywy płatnika publicznego [redacted] odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Z kolei wyniki analizy przeprowadzonej z perspektywy wspólnej, tj. płatnika publicznego i pacjentów, wskazują na [redacted] odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Szczegółowe wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący [mln zł]						
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy [mln zł]						
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne [mln zł]						
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 58. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca wskazał, że 3-letni horyzont czasowy jest zgodny z Wytocznymi AOTMiT. Należy jednak zwrócić uwagę, iż przyjęcie takiego horyzontu czasowego zakłada odgórnie otrzymanie dwóch kolejnych pozytywnych decyzji refundacyjnych.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Należy jednak wskazać, że po złożeniu wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Ryzodeg, 1.01.2019 r. na liście leków refundacyjnych znalazł się produkt leczniczy Semglee (insulina glargine), będący aktualnie najtańszym produktem w grupie limitowej 14.3. Można zatem przypuszczać, że w związku z objęciem refundacją komparatora tańszego od pozostałych komparatorów, w rzeczywistości [redacted]
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W AKL i AE przyjęto wyłącznie wybrane schmaty poszczególnych substancji z grup terapeutycznych. W analizie wpływu na budżet natomiast uwzględniono wszystkie możliwe komparatory.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie danych NFZ wydaje się, że wielkość populacji docelowej w analizie wnioskodawcy może być niedoszacowana w pierwszych latach analizy (rozd.3.3), aczkolwiek na podstawie dostępnych danych NFZ nie ma możliwości jednoznacznego stwierdzenia u jak dużej liczby pacjentów refundowano w ciągu roku kalendarzowego więcej niż jeden produkt leczniczy oraz jaka dawka poszczególnych insulin była stosowana w rzeczywistości.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Założenia wnioskodawcy są spójne ze wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Zweryfikowano parametry mające wpływ na oszacowania wielkości populacji docelowej – oceniono łącznie 10 scenariuszy

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy:

- Ocenę liczebności populacji docelowej poprzedzono analizą danych epidemiologicznych. Odnalezione informacje o chorobowości i zapadalności dla cukrzycy i liczby osób leczonych insulinami były niepełne i w ograniczonym stopniu aktualne. Ponadto oszacowanie populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych wymagałoby przyjęcia dużej liczby założeń, co wiązałoby się z ryzykiem niedoszacowania/przeszacowania liczebności populacji.
- W związku z powyższymi ograniczeniami odnalezionych opracowań epidemiologicznych, w celu oszacowania populacji docelowej oraz wydatków na lata 2019-2021 wykorzystano dane sprzedażowe NFZ, które dotyczyły sprzedaży preparatów insuliny refundowanych w Polsce w poszczególnych miesiącach w okresie od stycznia 2016 do czerwca 2018 roku. Nie uwzględniono danych z wcześniejszego okresu, tj. lat 2012-2015, ze względu na zaobserwowaną zmianę dynamiki sprzedaży insulin LAA od 2016 roku (szybsze tempo wzrostu). Ponadto od września 2016 pacjenci w wieku powyżej 75 lat mają bezpłatny dostęp do preparatów insuliny, co w przypadku prognozy w oparciu o dane sprzed 2016 roku spowodowałoby zaburzenie trendu i wpłynęłoby negatywnie na wiarygodność prognozy.
- W celu oszacowania liczebności populacji docelowej założono, że roczna terapia pacjenta odpowiada 365 wyznaczonym dziennym dawkom insuliny. Dawkowanie przyjęto na poziomie DDD dla insuliny według WHO – 40 IU. Ponadto, w celu uproszczenia obliczeń założono, że insuliny są stosowane jedynie u pacjentów z T1DM i T2DM (bez uwzględnienia pozostałych typów cukrzycy). Rzeczywista liczba pacjentów kwalifikujących się do populacji docelowej może odbiegać od oszacowanej wartości ze względu na możliwe zmiany w zakresie stosowanych terapii i w konsekwencji leczenie w okresie krótszym niż pełny rok, a także w związku z możliwymi różnicami w dawkowaniu, odbiegającymi od DDD jako, że dawkowanie insuliny dostosowuje się indywidualnie. Oszacowana liczba pacjentoterapii nie ma jednak wpływu na oszacowanie wydatków na insulinoterapię, gdyż są one oszacowane bezpośrednio na podstawie danych sprzedażowych dla insuliny (dane DGL NFZ). Liczba pacjentoterapii wpływa natomiast na wydatki na testy SMBG oraz igły.
- Przeprowadzając oszacowania liczebności populacji i wielkości sprzedaży w populacji docelowej nie wyodrębniono subpopulacji pacjentów z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO). Niemniej jednak, pomimo przyjętego uproszczenia populacja ta została uwzględniona w oszacowaniach, ze względu na metodykę analizy opartą na prognozie wielkości sprzedaży. Insuliny LAA są finansowane również u pacjentów z cukrzycą o znanej przyczynie według kryteriów WHO i będą zastępowane przez IDegAsp również w obrębie tego wskazania. Szacując zużycie MIXA przypadające na populację docelową ograniczono się jedynie do subpopulacji T2DM ze względu na brak możliwości określenia wielkości sprzedaży przypadającej na pacjentów z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO). Przyjęte podejście ma znikomy wpływ na wyniki analizy ze względu na niewielki udział cukrzycy o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO) wśród wszystkich przypadków cukrzycy.

Komentarz analityka Agencji

Zgodnie z opinią eksperta populacja chorych na cukrzycę o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO) wynosi w Polsce ok. 40 tys. osób, z czego ok. 2 tys. osób oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją.

5. Oszacowanie wydatków na insulinoterapię w scenariuszu nowym oraz wydatków inkrementalnych jest zależne od stosunku dawkowania IDegAsp vs LAA, IDegAsp vs MIX, LAA vs bolus, IDegAsp vs bolus. W celu wyznaczenia średniego stosunku dawki dla IDegAsp vs LAA oszacowano udziały poszczególnych subpopulacji (T1DM i T2DM) w populacji pacjentów z cukrzycą. Założono, że udziały subpopulacji wśród pacjentów leczonych LAA są takie jak udziały w populacji ogólnej stosującej insulinoterapię. Przyjęte podejście stanowi uproszczenie ze względu na różnice w zakresie schematu postępowania w ramach insulinoterapii w T1DM i T2DM oraz różnych kryteriów refundacji LAA w T1DM i T2DM. Ponadto rzeczywiste dawkowanie poszczególnych insulin może odbiegać od dawkowania w badaniach klinicznych. W celu zbadania wpływu przyjętych założeń na wnioskowanie, przeprowadzono analizy wrażliwości – uwzględniono skrajne warianty dla stosunku dawki.

6. [Redacted]

Komentarz analityka Agencji

Rzeczywista struktura rynku insulin, po objęciu refundacją produktu leczniczego Ryzodeg, może znacząco odbiegać od powyższych założeń z uwagi na fakt, że [Redacted]

[Redacted] Zatem założenie wnioskodawcy należy uznać za założenie arbitralne, obarczone dużą niepewnością.

7. [Redacted]

Komentarz analityka Agencji

Należy wskazać, że powyższe założenie jest założeniem arbitralnym, a [Redacted]

8. Dane kosztowe zaczerpnięto z analizy ekonomicznej, w związku z powyższym wszystkie ograniczenia analizy CUA są także ograniczeniami niniejszej analizy.

Dodatkowe ograniczenia:

1. Dawkowanie przyjęte w AWB wnioskodawcy jest niespójne z dawkowaniem przyjętym w AE (rozdz. 5.1.2). W AE wnioskodawcy całkowita dawka IDegAsp (\pm bolus) rozpoczyna się od [Redacted] IU i z czasem wzrasta do [Redacted] IU, a dawkowanie komparatorów rozpoczyna się od [Redacted] IU i z czasem wzrasta do [Redacted] IU. Natomiast w BIA dawka IDegAsp wynosi [Redacted] dla porównania z LAA i [Redacted] IU dla porównania z MIX, natomiast dawka komparatorów wynosi [Redacted] bolus dla LAA). W opinii analityków Agencji powyższe rozbieżności dotyczące dawkowania mogą negatywnie wpływać na wiarygodność wyników obu analiz.

2. Do ustalenia wysokości dawki IDegAsp dla porównania z LAA wykorzystano udziały poszczególnych subpopulacji w populacji pacjentów z cukrzycą. Do ich oszacowania wykorzystano publikacje Jankowski 2011 i Sieradzki 2006, wykluczając przy tym 4 badania przeprowadzone wśród pacjentów leczonych w ośrodkach diabetologicznych w związku z tym, iż „zaobserwowano, że cukrzyca typu pierwszego występuje częściej u pacjentów będących pod opieką diabetologa niż u pacjentów będących pod opieką lekarza POZ.” (AWB wnioskodawcy, s. 83). Na tej podstawie oszacowano, że pacjenci z T2DM stanowią 90,2%, dorośli z T1DM stanowią 9,1%, a dzieci z T1DM stanowią 0,7% pacjentów z cukrzycą, jednak zgodnie z danymi NFZ w 2018

r. pacjenci z T2DM stanowili 64,8%, dorośli z T1DM stanowili 33,3%, a dzieci z T1DM stanowiły 1,9% pacjentów z cukrzycą – odsetek dorosłych pacjentów z T1DM jest znacznie wyższy, niż w opracowaniach epidemiologicznych dot. cukrzycy (rozdz. 3.2), co może wskazywać, że u części pacjentów z T2DM choroba nie została jeszcze zdiagnozowana, bądź nie leczą swojej choroby w ramach publicznego systemu opieki zdrowotnej. Przyjęcie powyższych wartości w modelu wnioskodawcy nie zmienia jednak wnioskowania płynącego z analizy.

3. W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Ryzodeg będzie refundowany w ramach

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano wpływ zmian wartości kluczowych zmiennych w postaci: rozpowszechnienia IDegAsp (tj. wielkości udziałów rynku przejmowanych od komparatorów), stosunku dawki IDegAsp vs LAA, liczby jednostek insuliny bolus przypadających na jedną jednostkę insuliny bazalnej, kosztów insulin oraz innych kosztów (szczegóły: Tabela 59). Przetestowano łącznie 10 alternatywnych scenariuszy, po czym wskazano scenariusze minimalny i maksymalny.

Wyniki analizy wrażliwości

Największy wpływ na wzrost kosztów w perspektywie płatnika publicznego ma przyjęcie w analizie cen insuliny, nieuwzględniających programu „Leki 75+” (scenariusz D2) – koszty inkrementalne w tym scenariuszu wynoszą w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego i są niż w analizie podstawowej. W analizie wnioskodawcy wskazano jednak, że powstają w scenariuszu A1, w którym przyjęto najniższe odsetki udziałów w rynku IDegAsp przejęte od LAA – scenariusz ten został uznany za scenariusz maksymalny. Za scenariusz minimalny uznano wariant D1, w którym koszty insuliny oszacowano z uwzględnieniem programu „leki 75+” – niż w analizie podstawowej w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

W analizie przeprowadzonej z perspektywy wspólnej za scenariusz maksymalny uznano wariant A1, w którym przyjęto najniższe odsetki udziału IDegAsp w rynku LAA – w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Z kolei za scenariusz minimalny uznano wariant A2, zakładający przyjęcie maksymalnych odsetków udziału IDegAsp w rynku LAA – w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 59. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy

Wariant analizy			Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)		
			I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Koszty inkrementalne [mln zł]								
Analiza podstawowa								
A1	Rozpowszechnienie IDegAsp	min.						
A2		max.						
A3		bez 75+						
B1	Stosunek dawki IDegAsp vs LAA	min.						

Wariant analizy			Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)		
			I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
B2		max.	■	■	■	■	■	■
C1	Liczba jednostek bolus przypadających na 1 IU bazal	min.	■	■	■	■	■	■
C2		max.	■	■	■	■	■	■
D1	Koszty insulin	z 75+	■	■	■	■	■	■
D2		bez 75+	■	■	■	■	■	■
E1	Inne koszty	brak	■	■	■	■	■	■

W piśmie z dn. 15.05.2019 (znak: OT.4330.5.2019.AZ.2) ws. niespełnienia wymagań minimalnych, Agencja zwróciła uwagę, że w ramach analizy wrażliwości należy uwzględnić również scenariusz, w którym produkt leczniczy Ryzodeg refundowany jest

Tabela 60. Wyniki analizy wrażliwości

Wariant analizy			Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)		
			I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Koszty inkrementalne [mln zł]								
■			■	■	■	■	■	■
■			■	■	■	■	■	■

Komentarz analityka Agencji

Biorąc pod uwagę, że w analizie wnioskodawcy nie przeprowadzono analizy predefiniowanych scenariuszy skrajnych, tj. minimalnego i maksymalnego, lecz dokonano ich wyboru po przeprowadzeniu analiz wrażliwości, analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu wyników scenariusza minimalnego i maksymalnego, uwzględniających wartości parametrów wybranych przez wnioskodawcę, które wpływają na spadek (sc. min.) bądź wzrost (sc. maks.) wielkości kosztów inkrementalnych. W scenariuszu minimalnym, uwzględniającym scenariusze A2, B1, C1 i D1 wnioskodawcy (Tabela 59), koszty inkrementalne w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego wynoszą w perspektywie:

- płatnika publicznego – ■
- wspólnej – ■

Natomiast w scenariuszu maksymalnym, uwzględniającym scenariusze A1, B2, C2 i D2 wnioskodawcy, koszty inkrementalne wynoszą w perspektywie:

- płatnika publicznego – ■
- wspólnej – ■

w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Tabela 61. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusze minimalny i maksymalny

Wariant analizy	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Koszty inkrementalne [mln zł]						
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■
Scenariusz minimalny (A2, B1, C1, D1)	■	■	■	■	■	■
Scenariusz maksymalny (A1, B2, C2, D2)	■	■	■	■	■	■

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wnioskowany lek ma być dostępny w aptece na receptę, w ramach [redacted]. Cenę preparatu Ryzodeg przyjęto na poziomie deklarowanym przez wnioskodawcę – wnioskowana cena zbytu netto wynosi [redacted] zł za opakowanie zawierające 5 wkładów 3 ml Penfill. AWB przedłożona przez wnioskodawcę wykazała, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Ryzodeg dojdzie do [redacted] wydatków płatnika publicznego – koszty inkrementalne wynoszą [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Z kolei wyniki analizy z perspektywy wspólnej wskazują na [redacted] wydatków – koszty inkrementalne wynoszą [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, co jest wynikiem [redacted]

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości dla parametrów mających bezpośredni wpływ na wielkość sprzedaży produktu leczniczego Ryzodeg oraz koszty – łącznie testowano 10 scenariuszy. Wszystkie warianty analizy wrażliwości nie zmieniają wnioskowania z analizy podstawowej – w przypadku objęcia refundacją Ryzodegu koszty płatnika publicznego [redacted]. Z kolei w perspektywie wspólnej tylko w jednym z testowanych scenariuszy dochodzi do zmiany wnioskowania ([redacted]) – to scenariusz w którym [redacted]

Na podstawie wyników analizy wrażliwości za scenariusz minimalny w perspektywie płatnika publicznego uznano scenariusz, w którym koszty insulin oszacowano z uwzględnieniem programu „leki 75+” – [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. [redacted] bowiem przyjęte koszty komparatorów [redacted]

Natomiast za scenariusz maksymalny uznano scenariusz, w którym przyjęto najniższe odsetki udziałów w rynku IDegAsp przejęte od LAA, jednak [redacted] osiągnięto po przyjęciu cen insulin, nieuwzględniających programu „Leki 75+” – koszty inkrementalne w tym scenariuszu wynoszą [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Koszty komparatorów w tym scenariuszu są [redacted] niż analizie podstawowej, przez co [redacted]

Zgodnie z powyższymi wynikami analizy wrażliwości wnioskodawcy największy wpływ na wielkość kosztów inkrementalnych mają przyjęte koszty komparatorów, których wielkość zależna jest od ich ceny oraz wielkości przyjętych dawek poszczególnych leków – oba parametry wpływają na niepewność wyników analizy. W ich

kontekście istotnym wydaje się objęcie refundacją od 1.01.2019 r. produktu leczniczego Semglee (insulina glargine), który jest najtańszym produktem spośród wszystkich refundowanych LAA. Można zatem przypuszczać, że w rzeczywistości [REDAKTOWANE] płatnika publicznego mogą być [REDAKTOWANE] od prognozowanych przez wnioskodawcę. Należy przy tym dodatkowo wskazać, że w AE wnioskodawcy wykorzystano inne wielkości dawek insulin, co wpływa wiarygodność wyników obu analiz.

Wielkość populacji docelowej została oszacowana na podstawie danych refundacyjnych NFZ (komunikaty DGL NFZ za okres 01.2016-06.2018), przy przyjęciu dawek insulin oszacowanych na podstawie DDD wg WHO (40 IU). Zgodnie z danymi NFZ, dotyczącymi liczby pacjentów, u których zrefundowano w latach 2016-2018 poszczególne rodzaje insulin, wydaje się że wielkość populacji docelowej w AWB wnioskodawcy może być niedoszacowana, aczkolwiek na podstawie dostępnych danych NFZ nie ma możliwości jednoznacznego stwierdzenia u jakiej liczby pacjentów refundowano w ciągu roku kalendarzowego więcej niż jeden produkt leczniczy oraz jaka dawka poszczególnych insulin była stosowana w rzeczywistości. Także w związku z oparciem oszacowań wnioskodawcy o prognozowany poziom sprzedaży insulin w kolejnych latach, a nie na liczbie pacjentów, nie jest możliwe zaimplementowanie do modelu wnioskodawcy liczby pacjentów zgodnie z danymi NFZ i weryfikacja otrzymanych wyników. Należy przy tym wskazać, że zgodnie z opinią eksperta klinicznego (rozdz. 3.3) docelowa populacja pacjentów, może wynieść ok. 402 tys. pacjentów rocznie, z czego u ok. 25,6 tys. osób stosowana byłaby oceniana technologia (szacunki własne na podstawie opinii eksperta). Oszacowania eksperta są [REDAKTOWANE] do założeń wnioskodawcy dotyczących liczebności populacji, stosującej produkt leczniczy Ryzodeg w II roku refundacji.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania insuliny degludec+insuliny aspart cukrzycy przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 08.04.2019 przy zastosowaniu słów kluczowych Insulinum degludecum+insulinum aspartum i Ryzodeg. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (aktualizacja negatywnego stanowiska PBAC z roku 2017 r.). W pozytywnej rekomendacji PBAC zwrócono uwagę na obecność wystarczających dowodów naukowych, potwierdzających hipotezę *non-inferiority* dla porównania insulin degludec+aspart względem insuliny aspart, stanowiącej adekwatny komparator w populacji pacjentów z cukrzycą typu I oraz II. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 62. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Ryzodeg (insulina degludec+insulina aspart)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2018	dorośli chorzy z cukrzycą wymagający insulinoterapii	<u>Stanowisko:</u> pozytywne <u>Uzasadnienie:</u> Ponownie zgłoszony wniosek uwzględnił uwagi PBAC do pierwotnie złożonego wniosku. Wnioskowany lek spełniał warunek non-inferiority we wszystkich analizowanych badaniach.
PBAC 2017	dorośli chorzy z cukrzycą wymagający insulinoterapii	<u>Stanowisko:</u> negatywne <u>Uzasadnienie:</u> Obrany przez wnioskodawcę komparator dla terapii cukrzycy typu I (insulina aspart) był zdaniem PBAC niewłaściwy, wnioskowana cena dla IDegAsp była wyższa niż cena dla insuliny glargine i w tym kontekście należałoby przedstawić kliniczne dane porównujące oba preparaty.
AWMSG 2013	cukrzyca typu II u dorosłych, młodzieży oraz dzieci od 2 r. ż.	<u>Stanowisko:</u> Produkt leczniczy Ryzodeg nie został zaakceptowany do stosowania w Walii w analizowanym wskazaniu w ramach publicznej służby zdrowia (ang. NHS-National Health Service), ze względu na brak przedłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny. <u>Uzasadnienie:</u> AWMSG przed przeprowadzeniem oceny technologii medycznych uwzględnił plan prac NICE. Aby uniknąć powielania pracy AWMSG zazwyczaj nie wydaje decyzji, jeśli NICE planuje publikację wytycznych dotyczących oceny danej technologii w okresie 12 miesięcy od dopuszczenia leku do obrotu. Leku Ryzodeg nie można zatwierdzić do użytku w ramach NHS Wales, ponieważ nie przeprowadzono oceny technologii przez NICE lub AWMSG. Lek nie powinien być przepisywany rutynowo w ramach NHS Wales w przedmiotowym wskazaniu. Powyższe stanowisko zostanie usunięte po przedłożeniu wniosku lub zaktualizowane po opublikowaniu przez NICE wytycznych dot. możliwości stosowania ww. leku w populacji docelowej.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 63. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania			
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein			
Litwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Norwegia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria			
Szwecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2017 rok (<http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>, dostęp: 18.12.2018). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Ryzodeg jest finansowany w 3 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 15.02.2019, znak PLR.4600.4627.2018.3.MN Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ryzodeg, (insulinum degludecum+insulinum aspartum), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów 3 ml Penfill, EAN: 5909991371562

we wskazaniach: cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej, 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, cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

Populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa od populacji objętej wskazaniem rejestracyjnym w ChPL Ryzodeg.

Problem zdrowotny

Cukrzyca jest to grupa chorób metabolicznych charakteryzująca się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny (PTD 2018).

Cukrzyca typu 1 to choroba autoimmunologiczna lub idiopatyczna, która – na skutek zniszczenia komórek β trzustki – prowadzi zwykle do bezwzględnej niedoboru insuliny, hormonu peptydowego o działaniu ogólnoustrojowym, niezbędnego do metabolizmu węglowodanów, a także białek i tłuszczów. Typ 1 występuje u 10–20% wszystkich chorych na cukrzycę (Raport IOZ 2018).

Cukrzyca typu 2 to choroba wynikająca z postępującego zaburzenia wydzielania insuliny z towarzyszącą insulinoopornością tkanek. Typ 2 stanowi ok. 80–90% przypadków cukrzycy i dotyczy głównie osób dorosłych, szczególnie w wieku podeszłym. Cukrzycę typu 2 rozpoznaje się jednak u chorych coraz młodszych, nawet u dzieci i nastolatków (Raport IOZ 2018).

Termin „cukrzyca o znanej przyczynie” obejmuje szerokie spektrum przypadków przewlekłej hiperglikemii, wymienionych w etiologicznej klasyfikacji cukrzycy według WHO jako „inne specyficzne typy cukrzycy” (Szymańska-Garbacz 2018). Inne specyficzne typy cukrzycy (...) spowodowane są genetycznymi defektami funkcji komórek β lub działania insuliny (np. cukrzyca monogenowa), chorobami części zewnątrzwydzielniczej trzustki, endokrynopatiami, niektórymi lekami lub środkami chemicznymi, infekcjami, rzadko występującymi procesami immunologicznymi oraz zespołami genetycznymi z towarzyszącą cukrzycą (np. cukrzyca związana z mukowiscydozą – CFRD) (Raport IOZ 2018).

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy zarówno w przypadku cukrzycy typu 1 jak i w przypadku cukrzycy typu 2 komparatorem jest schemat „basal-bolus” realizowany za pomocą insulin analogowych – tj. długodziałający analogi insuliny (LAA) + szybko działający analog insuliny (RAA). Dodatkowo w cukrzycy typu 2 jako drugi komparator wskazano dwufazowe insuliny analogowe (MIX). Zdaniem analityków Agencji, biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne praktyki klinicznej i stanowisko eksperta klinicznego, wybór komparatorów należy uznać za zasadny. Należy jednak zwrócić uwagę, że dla trzeciego z wnioskowanych wskazań, tj. cukrzycy o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO), nie wskazano komparatorów (dla tego wskazania nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych).

Warto jednak zaznaczyć, że wnioskodawca w dalszych częściach analiz (tj. analizie klinicznej i analizie ekonomicznej) ograniczył już wybór komparatorów do wybranych substancji czynnych z danych grup leków, opierając się na wynikach odnalezionych porównań klinicznych (tj. IDet + IAsp, IGlar + IAsp, BIAsp). Tym samym nie została zachowana spójność wyboru komparatorów w poszczególnych częściach analiz. W konsekwencji, w analizie ekonomicznej pominięte zostały schematy terapeutyczne w obrębie LAA+RAA oraz MIX, które uwzględniono w analizie wpływu na budżet. Jednocześnie część z pominiętych schematów lekowych stanowiły tańsze niż wybrane przez wnioskodawcę połączenia substancji czynnych, przez co wyniki w analizie ekonomicznej mogą być zawyżone.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w przypadku cukrzycy typu 1 (T1DM) włączono dwa badania RCT: BOOST T1 oraz Battelino 2018 (populacja pediatryczna). W przypadku cukrzycy typu 2 (T2DM) włączono cztery badania RCT: BOOST PREMIX I, BOOST INTENSIFY ALL, BOOST PREMIX/ALL 2, Philis-Tsimikas 2018 oraz jedno badanie dotyczące skuteczności praktycznej: Fujimoto 2018.

Nie odnaleziono badań dotyczących cukrzycy o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO).

Należy zwrócić uwagę, że hipoteza badawcza badań RCT włączonych do AKL wnioskodawcy w stosunku do pierwszorzędnego punktu końcowego tj. redukcji poziomu HbA1c, była hipotezą *non-inferiority*. Wyniki badań potwierdziły, że Ryzodeg nie jest gorszy niż komparatory w stosunku do tego punktu końcowego (cukrzyca typu 1: porównanie IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp, cukrzyca typu 2: IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD oraz IDegAsp ± OAD vs IGLar + IAsp). Po potwierdzeniu hipotezy *non-inferiority* dla pozostałych punktów końcowych testowano także hipotezę *superiority*. W przypadku celu terapeutycznego wskazywanego przez wytyczne kliniczne dotyczące leczenia cukrzycy, w tym polskie wytyczne PTD 2019, tj. wyrównania glikemii wyraźnej wartością HbA1c do wartości nie wyższej niż 7,0%, w badaniach dotyczącym cukrzycy typu 1 u pacjentów dorosłych nie wykazano istotnych statystycznie różnic (25 vs 20% dla 26 tyg. leczenia, 22 vs 17% dla 52 tyg. leczenia), w badaniu dotyczącym populacji pediatrycznej nie oceniano tego punktu końcowego. Wyniki badań RCT dotyczących cukrzycy typu 2, zarówno dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD, jak i porównania IDegAsp ± OAD vs IGLar + IAsp) oraz wynik przeprowadzonej metaanalizy dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD również nie wykazały istotnej statystycznie różnicy w odsetku pacjentów, którzy osiągnęli ten cel terapeutyczny (ok. 50% pacjentów).

Analiza bezpieczeństwa

W przypadku cukrzycy typu 1 (IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp) w populacji pediatrycznej zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (TEAEs) ogółem odnotowano u ok. 75% każdej z grup, w populacji pacjentów dorosłych - u ok. 65% w każdej z grup. U pacjentów z cukrzycą typu 2 odsetek ten wyniósł ok. 70% w każdej z porównywanych grup dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD oraz 60-65% dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGLar + IAsp. Pewne różnice na korzyść Ryzodegu zaobserwowano w przypadku metaanalizy badań porównujących IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD w cukrzycy typu 2: w grupie IDegAsp ± OAD statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których odnotowano TEAEs prowadzące do redukcji dawki oraz statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których odnotowano ciężkie TEAEs. Wyniki badania RCT dotyczącego porównania IDegAsp ± OAD vs IGLar + IAsp cukrzycy typu 2 oraz badań RCT dotyczących cukrzycy typu 1 dla porównania IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp nie wykazały istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów w tym zakresie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując produkt leczniczy Ryzodeg (insulina degludec + insulina aspart) z wybranymi insulinami bolusowymi i bazalnymi. Przy wykorzystaniu analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono porównania IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp w populacji z T1DM u dzieci oraz IDegAsp ± OAD vs IGLar + IAsp ± OAD w populacji z T2DM, natomiast przy wykorzystaniu analizy użyteczności kosztów przeprowadzono porównania IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp w populacji z T1DM u dorosłych oraz IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD w populacji z T2DM. Analitycy Agencji uznali, że zasadną techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów dla wszystkich porównań, gdyż brak jest dowodów na wyższość ocenianej interwencji nad komparatorami. W związku z powyższym przeprowadzono obliczenia własne uwzględniające analizę minimalizacji kosztów dla porównań, w których wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w cukrzycy typu 1 w populacji pediatrycznej IDegAsp jest [redacted] od komparatora o [redacted] z perspektywy płatnika publicznego, natomiast z perspektywy wspólnej: o [redacted]. W cukrzycy typu 2 IDegAsp jest [redacted] od IGLar+IAsp o [redacted] z perspektywy płatnika publicznego, natomiast z perspektywy wspólnej: o [redacted]. Oszacowania kosztów inkrementalnych przeprowadzone przez analityków Agencji za pomocą techniki minimalizacji kosztów, nie zmieniają wnioskowania z analiz wnioskodawcy w perspektywie płatnika publicznego, tj. dla porównania wnioskowanej interwencji z IDet + IAsp w populacji z cukrzycą typu 1. u dorosłych oraz z BIAsp ± OAD w populacji z cukrzycą typu 2. wykazano [redacted] po stronie płatnika publicznego. [redacted] obserwowano natomiast w przypadku porównania IDegAsp z BIAsp z perspektywy wspólnej ([redacted]). Należy zwrócić uwagę, iż [redacted]

W ograniczeniach AE należy przede wszystkim wskazać nie uwzględnienie pełnej populacji ze wskazania z wniosku refundacyjnego, tj. pacjentów z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO), uzasadniając

to brakiem odnalezienia odpowiednich danych. Również dawkowanie insulin zostało ustalone odrębnie dla każdego z porównań, jednak w opinii analityków Agencji dawkowanie nie powinno zależeć od przyjętego komparatora, a od jednostki chorobowej czy też wieku i stanu pacjenta. Dodatkowo założenia dotyczące dawkowania przyjęte w AE znacznie odbiegają od założeń przyjętych w BIA. Nie uwzględniono także kosztów wszystkich, możliwych do zastosowania insulin z poszczególnych grup: LAA (długodziałające, bazalne), RAA (szybkodziałające, bolusowe) oraz MIX (mieszanki dwufazowe), co jest niespójne z danymi wejściowymi do BIA.

Zgodnie z założeniami dotyczącymi finansowania wnioskowanej technologii lekowej, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej Ryzodeg [REDACTED]

[REDACTED] Natomiast z perspektywy wspólnej, tj. płatnika i pacjenta, ceny progowe wynoszą:

- w populacji z T1DM (dzieci i dorośli):
 - dla porównania IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp (dorośli): [REDACTED]
 - dla porównania IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp (dzieci): [REDACTED]
- w populacji z T2DM:
 - dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD: [REDACTED]
 - dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD: [REDACTED]

W związku z przedstawieniem w AKL wnioskodawcy randomizowanych badań klinicznych dotyczących cukrzycy typu I i cukrzycy typu II, w których wykazano istotne statystycznie różnice dla wybranych punktów końcowych na korzyść wnioskowanej technologii lekowej, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

W związku z brakiem danych dowodzących wyższości technologii wnioskowanej nad technologią opcjonalną we wskazaniu cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO), w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji** w tym wskazaniu. W ramach niniejszej AWA przyjęto, że cena leku Ryzodeg wynikająca z art. 13 ustawy o refundacji będzie ceną najtańszego leku [REDACTED]

[REDACTED] a więc jest to cena [REDACTED] od wnioskowanej. Należy jednak zaznaczyć, że powyższe założenie wiąże się ze znacznym ograniczeniem, gdyż nie uwzględnia ono całkowitego kosztu stosowania leku wnioskowanego, tj. brak uwzględnienia kosztów igieł i testów SMBG, co wynika z braku wystarczających danych do wyznaczenia tych kosztów.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

AWB przedłożona przez wnioskodawcę wykazała, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Ryzodeg dojdzie do [REDACTED] wydatków płatnika publicznego – koszty inkrementalne wynoszą [REDACTED] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Z kolei wyniki analizy z perspektywy wspólnej wskazują na [REDACTED] wydatków – koszty inkrementalne wynoszą [REDACTED] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, co jest wynikiem [REDACTED]

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości wnioskodawcy największy wpływ na wielkość kosztów inkrementalnych mają przyjęte koszty komparatorów, których wielkość zależna jest od ich ceny oraz wielkości przyjętych dawek poszczególnych leków – oba parametry wpływają na niepewność wyników analizy. Należy przy tym dodatkowo wskazać, że w AE wnioskodawcy wykorzystano inne wielkości dawek insulin, co wpływa wiarygodność wyników obu analiz.

Wielkość populacji docelowej została oszacowana na podstawie danych refundacyjnych NFZ (komunikaty DGL NFZ za okres 01.2016-06.2018), przy przyjęciu dawek insulin oszacowanych na podstawie DDD wg WHO (40 IU). Zgodnie z danymi NFZ, dotyczącymi liczby pacjentów, u których zrefundowano w latach 2016-2018 poszczególne rodzaje insulin, wydaje się że wielkość populacji docelowej w AWB wnioskodawcy może być niedoszacowana,

aczkolwiek na podstawie dostępnych danych NFZ nie ma możliwości jednoznacznego stwierdzenia u jak dużej liczby pacjentów refundowano w ciągu roku kalendarzowego więcej niż jeden produkt leczniczy oraz jaka dawka poszczególnych insulin była stosowana w rzeczywistości.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (aktualizacja negatywnego stanowiska PBAC z roku 2017 r.). W pozytywnej rekomendacji PBAC zwrócono uwagę na obecność wystarczających dowodów naukowych, potwierdzających hipotezę *non-inferiority* dla porównania insulin degludec+aspart względem insuliny aspart, stanowiącej adekwatny komparator w populacji pacjentów z cukrzycą typu I oraz II. Zgodnie ze stanowiskiem AWMSG 2013 produkt leczniczy Ryzodeg nie został zaakceptowany do stosowania w Walii w analizowanym wskazaniu w ramach publicznej służby zdrowia (ang. NHS-National Health Service), ze względu na brak przedłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 64. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
I. W ramach analizy klinicznej (AKL):		
1. AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych (§ 4. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia) – nie podano wskaźnika zapadalności (zachorowalności) i rozpowszechnienia (chorobowości) dla jednego z wnioskowanych wskazań, tj. cukrzycy o znanej przyczynie (tzw. inne specyficzne typy cukrzycy).	TAK	Wnioskodawca przedstawił stosowne uzasadnienie.
2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Zgodnie z AKL wnioskodawcy w przypadku T2DM publikacje włączone do przeglądu systematycznego dotyczyły „populacji nieco szerszej aniżeli populacja docelowa” (AKL s. 31). W AKL wnioskodawcy nie przeanalizowano przekładalności wyników otrzymanych we włączonych badaniach na wnioskowaną populację, tj. pacjentów z cukrzycą typu 2 „leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ ” oraz „leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii”.	TAK	Wnioskodawca przedstawił stosowne uzasadnienie.
II. W ramach analizy ekonomicznej (AE):		
3. AE nie zawiera analizy podstawowej (§ 5. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). W AE wnioskodawcy pominięto jedno z wnioskowanych wskazań, tj. cukrzycę o znanej przyczynie.	NIE	W ramach uzupełnienia przedstawiono jedynie informację, że nie odnaleziono danych pozwalających na przeprowadzenie stosownego porównania, aczkolwiek nie podano informacji w jaki sposób przeprowadzono wyszukiwanie tych danych. Nie przedstawiono także żadnych kosztów ani nie oszacowano ceny progowej dla tej populacji.
4. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).	TAK	-
a. brak wystarczającego uzasadnienia przyjęcia 5-letniego horyzontu; w analizie wrażliwości powinien być uwzględniony także horyzont dożywni;	TAK	-
b. brak wystarczającego uzasadnienia przeprowadzenia CUA dla porównania wnioskowanej technologii z insuliną biaspart (BIAsp) w populacji pacjentów z T2DM oraz z insuliną detemir (IDet) + insulina aspart (IAsp) w populacji pacjentów T1DM. W związku z niejednoznacznymi wynikami AKL, zdaniem Agencji dla tych porównań należy przeprowadzić CMA (w tym oszacować cenę progową). Podobne stanowisko przedstawiono w australijskiej rekomendacji PBAC 2017, co skutkowało odpowiednimi poprawkami we wniosku ocenionym przez PBAC 2018.	NIE	Wnioskodawca pozostał przy pierwotnych założeniach i nie przeprowadził analizy minimalizacji kosztów. Odwołując się do rekomendacji PBAC 2017 zaznaczono, że <i>australjska rekomendacja nie może być bezpośrednio odnoszona do wyników analiz przedłożonych AOTMIT</i> .
5. Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia) – nie załączono modelu dla porównania IDegAsp+IAsp vs IDet+IAsp w T1DM. Jednocześnie załączono dwa modele elektroniczne dotyczące porównania IDegAsp±OAD vs BIAsp±OAD w T2DM nie precyzując przy tym, który z modeli	TAK	-

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
posłużył do przeprowadzonej analizy ekonomicznej w ww. porównaniu, załączonej do wniosku refundacyjnego.		
III. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):		
<p>6. BIA nie zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz prognoz, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).</p> <p>a. nie uzasadniono przyjęcia założenia, że wszyscy pacjenci z T2DM stosujący Ryzodeg, będą go stosować samodzielnie, tj. bez skojarzenia z insuliną szybko działającą (bolusem). Zapisy ChPL Ryzodeg przewidują, że lek ten może być stosowany zarówno samodzielnie, jak i w skojarzeniu z insuliną szybko działającą;</p>	?	Wnioskodawca w swej odpowiedzi powtórzył uzasadnienie umieszczone w AWB, które w opinii analityków Agencji jest niewystarczające.
<p>b. założono, że lek Ryzodeg [redacted]</p>	TAK	-
<p>c. nie uwzględniono insuliny NPH w prognozowanym przejęciu udziałów w rynku przez lek Ryzodeg, mimo że istnieje możliwość przejęcia części udziałów od insuliny ludzkiej.</p>	TAK	-

12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne:

- nie załączono informacji o konflikcie interesów ekspertów biorących udział w opracowaniu analiz HTA

Analiza problemu decyzyjnego:

- charakterystykę populacji docelowej opisano nieprawidłowo: pominięto jedną ze wskazanych subpopulacji, tj. chorych z cukrzycą o znanej przyczynie (wg definicji WHO)
- nie dokonano wyboru komparatorów dla wskazania cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO)
- wybór poszczególnych komparatorów nie jest spójny pomiędzy analizami (w AKL, AE odmienny niż w BIA)

Analiza kliniczna:

- w przypadku trzeciego z wnioskowanych wskazań, tj. cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO) nie przedstawiono schematu PICO

Analiza ekonomiczna:

- zastosowano nieprawidłową technikę analityczną: dla porównań, dla których nie wykazano istotnych klinicznie różnic, przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, podczas gdy należałoby przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów

Analiza wpływu na budżet:

- nie przedstawiono wyników analizy dla różnych cen wnioskowanego leku

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
BOOST T1	
Hirsch 2012	Hirsch I, Bode B, Courreges J-P, Dykiel P, Franek E. (2012) Insulin degludec/insulin aspart administered once daily at any meal with insulin aspart at other meals versus a standard basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes. <i>Diabetes Care</i> 35:2174–2181.
Hirsch 2011	Hirsch I, Franek E, Courreges JP, Mersebach H, Dykiel P. (2011) IDegAsp a soluble insulin combination of ultra-ling-acting insulin degludec and insulin aspart used once daily in basal-bolus treatment with insulin aspart in type 1 diabetes. <i>Diabetologia</i> 54 [Suppl1]:427.
Hirsch 2011	Hirsch I, Franek E, Courreges J-P, Mersebach H, Dykiel P. Efficacy and safety of new basal insulin with a bolus boost (IDegAsp) used once daily in combination with insulin aspart (IAsp) in people with type 1 diabetes. 2011; <i>Clinical Therapeutics/New Technology - Pharmacologic treatment of diabetes complications</i> , Poster 1064-P
Hirsch 2017	Hirsch I, Franek E, Mersebach H, Bardtrum L, Hermansen K. (2017) Safety and efficacy of insulin degludec/insulin aspart with bolus mealtime insulin aspart compared with standard basal-bolus treatment in people with Type 1 diabetes: 1-year results from a randomised clinical trial (BOOST T1). <i>Diabet. Medicine</i> 34:167–173.
NCT00978627	Raport Clinical Trials do badania BOOST T1. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00978627?term=NCT00978627&rank=1 [dostęp: 17.04.2019]
NN5401-3594a	Raport NN do badania BOOST T1. http://filehosting.pharmacm.com/DownloadService.ashx?client=CTR_NVO_7271&studyid=1503&filename=3594-ctr-redacted.pdf [dostęp: 17.04.2019]
NN5401-3594b	Raport NN Synopsis do badania BOOST T1. http://filehosting.pharmacm.com/DownloadService.ashx?client=CTR_NVO_7271&studyid=1503&filename=3594-ctr-synopsis-redacted.pdf [dostęp: 17.04.2019]
Battelino 2018	
Battelino 2018	Battelino T, Deeb L, Ekelund M, Kinduryte O, Klingensmith G. (2018) Efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec/insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes: a randomized trial. <i>Pediatr. Diabetes</i> 1–8
Battelino 2015	Battelino T, Deeb L, Reiter PD, Greve TM, Klingensmith G. Efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec/insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. 2015; <i>Hormone Research in Paediatrics</i> , 84 (suppl 1):poster P1-40
NCT01835431	Raport Clinical Trials do badania NCT01835431. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01835431?term=01835431&rank=1 http://filehosting.pharmacm.com/DownloadService.ashx?client=CTR_NVO_7271&studyid=1503&filename=3594-ctr-redacted.pdf [dostęp: 17.04.2019]
NN5401-3816a	Raport NN do badania NCT01835431. http://filehosting.pharmacm.com/DownloadService.ashx?client=CTR_NVO_7271&studyid=1506&filename=3816-ctr-redacted.pdf [dostęp: 17.04.2019]
NN5401-3816b	Raport NN Synopsis do badania NCT01835431. http://filehosting.pharmacm.com/DownloadService.ashx?client=CTR_NVO_7271&studyid=1506&filename=3816-ctr-synopsis-redacted.pdf [dostęp: 17.04.2019]
Rajput 2017	Rajput R, Battelino T, Deeb L, Reiter PD, Greve TM. Efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec/insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. 47th Annual Conference Endocrine Society of India, ESICON 2017; 2017; India. <i>Indian Journal of Endocrinology and Metabolism</i> , 21:S26.
INTENSIFY PREMIX I	
Fulcher 2014	Fulcher GR, Christiansen JS, Bantwal G, Polaszewska-Muszynska M, Mersebach H. (2014) Comparison of insulin degludec/insulin aspart and biphasic insulin aspart 30 in uncontrolled, insulin-treated type 2 diabetes: a phase 3a, randomized, treat to target trial. <i>Diabetes Care</i> 37:2084–2090.
Fulcher 2013	Fulcher G, Bantwal G, Christiansen JS, Andersen T, Mersebach H. (2013) Superior FPG control and reduced hypoglycaemia with IDegAsp vs BiAsp 30 in adults with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on pre/self-mixed insulin: a randomised phase 3 trial. <i>Diabetologia</i> 56(Suppl1):S419.
NCT01009580	Raport Clinical Trials do badania BOOST INTENSIFY PREMIX 1. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01009580?term=01009580&rank=1 [dostęp: 17.04.2019]

NN5401-3592a	Raport NN do badania BOOST INTENSIFY PREMIX 1.: https://filehosting-v2.pharmacm.com/api/Attachment/Download?tenantId=80217271&parentIdentifier=NN5401-3592&attachmentIdentifier=b40484af-9798-4532-949b-cca9719888f5&fileName=3592-ctr-redacted.pdf&versionIdentifier= [dostęp: 17.04.2019]
NN5401-3592b	Raport NN Synopsis do badania BOOST INTENSIFY PREMIX 1.: https://filehosting-v2.pharmacm.com/api/Attachment/Download?tenantId=80217271&parentIdentifier=NN5401-3592&attachmentIdentifier=7c7d3b28-c13f-4085-bc38-15717b093a18&fileName=3592-ctr-synopsis-redacted.pdf&versionIdentifier= [dostęp: 17.04.2019]
INTENSIFY ALL	
Kaneko 2015	Kaneko S, Chow F, Taneda S, Hirao K, Park Y. (2015) Insulin degludec/insulin aspart versus biphasic insulin aspart 30 in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled on basal or pre/self-mixed insulin: A 26-week, randomised, treat to target trial. Diabetes Res. Clin. Pract. 107:139–147.
Christiansen 2013	Christiansen JS, Chow FCC, Choi DS, Taneda S, Hirao K. (2013) Superior FPG control and less nocturnal hypoglycaemia with IDegAsp vs BAsp 30 in Asian subjects poorly controlled on basal or pre/self-mixed insulin: randomised phase 3 trial. Diabetologia 56(Suppl1):S419.
NCT01059812	Raport Clinical Trials do badania BOOST INTENSIFY ALL. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01059812?term=01059812&rank=1 [dostęp: 17.04.2019]
NN5401-3597a	Raport NN do badania BOOST INTENSIFY ALL. https://filehosting-v2.pharmacm.com/api/Attachment/Download?tenantId=80217271&parentIdentifier=NN5401-3597&attachmentIdentifier=0842886c-16f2-46b2-b6a6-cf1fdab5706d&fileName=3597-ctr-redacted.pdf&versionIdentifier= [dostęp: 17.04.2019]
NN5401-3597b	Raport NN Synopsis do badania BOOST INTENSIFY ALL.: https://filehosting-v2.pharmacm.com/api/Attachment/Download?tenantId=80217271&parentIdentifier=NN5401-3597&attachmentIdentifier=64408321-cc9d-445b-a197-487eeb9bcf81&fileName=3597-ctr-synopsis-redacted.pdf&versionIdentifier= [dostęp: 17.04.2019]
Taneda 2017	Taneda S, Hyllested-Winge J, Gall M-A, Kaneko S, Hirao K. (2017) Insulin degludec/insulin aspart versus biphasic insulin aspart 30 twice daily in insulin-experienced Japanese subjects with uncontrolled type 2 diabetes: Subgroup analysis of Pan-Asia, treat to target Phase 3 Trial. J. Diabetes 9:243–247
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	
Yang 2018	Yang W, Ma J, Hong T, Liu M, Miao H. (2018) Insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) twice daily (BID) vs biphasic insulin aspart 30 (BAsp 30) BID - A randomized trial in Chinese patients with type 2 diabetes. Diabetes 67:Supplement 1.
Ma 2018	Ma J, Yang W, Hong T, Li. Insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) twice daily (BID) vs biphasic insulin aspart 30 (BAsp 30) BID: a randomised trial in Chinese patients with type 2 diabetes. 54th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes; 2018; Berlin, Germany.
NCT02762578	Informacja Clinical Trials do badania BOOST®: INTENSIFY PREMIX/ALL 2. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02762578 [dostęp: 17.04.2019]
Philis-Tsimikas 2018	
Philis-Tsimikas 2018	Philis-Tsimikas A, Astamirova K, Gupta Y, Haggag A, Roula D, Bak BA, Fita EG, Moller Nielsen A, Demir T. (2018) Similar glycaemic control with less nocturnal hypoglycaemia in a 38-week trial comparing the IDegAsp co-formulation with insulin glargine U100 and insulin aspart in basal insulin-treated subjects with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res. Clin. Pract.
Gupta 2018	Gupta Y, Astamirova K, Fita E, Demir T, Haggag A. Similar glycaemic control and less nocturnal hypoglycaemia with intensification of IDegAsp QD or BID vs glargine U100 QD + IAsp 1-3 in adults with type 2 diabetes. EASD 54th Annual Meeting; 2018; Berlin. Abstrakt 836
Gupta 2018	Gupta Y, Astamirova K, Fita E, Demir T, Haggag A. Similar glycaemic control and less nocturnal hypoglycaemia with intensification of IDegAsp QD or BID vs glargine U100 QD + IAsp 1–3 in adults with type 2 diabetes. EASD 54th Annual Meeting; 2018; Berlin. Poster.
NCT02906917	Raport Clinical Trials do badania NCT02906917. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02906917 [dostęp: 17.04.2019]
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ADA 2018	http://care.diabetesjournals.org/content/early/2018/07/19/dci18-0023
AWMSG 2013	http://www.awmsg.org/awmsgonline/grabber.jsessionid=615e384584f086b00b0b8380ec4?resId=1017
Diabetes Canada 2018 T1D	The Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines. Chapter 12. Glycemic Management in Adults With Type 1 Diabetes https://www.diabetes.ca/health-care-providers/clinical-practice-guidelines/chapter-12#panel-tab_FullText

Diabetes Canada 2018 T1D children	The Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines. Chapter 34. Type 1 Diabetes in Children and Adolescents. https://www.diabetes.ca/health-care-providers/clinical-practice-guidelines/chapter-34#panel-tab_FullText
Diabetes Canada 2018 T2D	The Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines. Chapter 13. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults https://www.diabetes.ca/health-care-providers/clinical-practice-guidelines/chapter-13#panel-tab_FullText
Diabetes Canada 2018 T2D children	The Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines. Chapter 35. Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. https://www.diabetes.ca/health-care-providers/clinical-practice-guidelines/chapter-35#panel-tab_FullText
Diabetes UK 2019	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dme.13933
EMA 2012/2016	Raport EMA do produktu leczniczego Ryzodeg 2012. https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ryzodeg-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 17.04.2019] Raport EMA do produktu leczniczego Ryzodeg 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002499/WC500212219.pdf [dostęp: 17.04.2019]
ISPAD 2014 – tłumaczenie MP	Aktualne (2014) wytyczne International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD). Medycyna Praktyczna Pediatria, Wydanie Specjalne 5/2015. https://diabetologia.mp.pl/cukrzyca-u-dzieci/148897.rozpoznawanie-i-leczenie-cukrzycy-u-dzieci-i-mlodziezy
ISPAD 2018	https://www.ispad.org/page/ISPADGuidelines2018
PBAC 2017	http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2017-11/first-time-decisions-not-to-recommend-11-2017-v2.pdf
PBAC 2018	http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2018-03/positive-recommendations-03-2018.pdf
Pozostałe publikacje	
PTD 2018	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018 https://cukrzyca.info.pl/zalecenia_kliniczne/zalecenia_kliniczne_dotyczace_postepowania_u_chorych_na_cukrzyce_2018
PTD 2019	2018 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. Clinical Diabetology 2018;7(1):1-90. https://journals.viamedica.pl/clinical_diabetology/article/view/DK.2018.0001
Raport IOZ 2018	Kalbarczyk WP, et al. Cukrzyca. Gdzie jesteśmy? Dokąd zmierzamy? Raport Instytutu Ochrony Zdrowia. Warszawa 2018. http://www.rpp.gov.pl/raport_cukrzyca_18.pdf
Szymańska-Garbacz 2018	Szymańska-Garbacz E., Czupryniak L.: Praktyka kliniczna – przewodnik insulinoterapii: Insulinoterapia w cukrzycy o znanej przyczynie. Med. Prakt., 2018; 6: 91–93. https://www.mp.pl/insulinoterapia/przypadki/188544.insulinoterapia-w-cukrzycy-o-znanej-przyczynie

14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ryzodeg stosowanego w leczeniu cukrzycy, [REDACTED], Kraków 2018
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Ryzodeg stosowanego w leczeniu cukrzycy, [REDACTED] Kraków 2018
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Ryzodeg stosowanego w leczeniu cukrzycy, [REDACTED], Kraków 2018
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Ryzodeg stosowanego w leczeniu cukrzycy, [REDACTED], Kraków 2018
- Zał. 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Ryzodeg zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4330.5.2019.AZ.2