



## **Rekomendacja nr 27/2019**

**z dnia 30 kwietnia 2019 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego 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)**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego 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),

**pod warunkiem** obniżenia kosztów terapii tak aby z perspektywy wspólnej byłymniejsze niż suma kosztów najtańszych dostępnych w Polsce preparatów analogów insuliny: długodziałającego oraz krótko-działającego, stosowanych w ekwiwalentnej dawce jak w produkcie leczniczym Ryzodeg.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe, stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, ale pod warunkiem obniżenia ceny leku.



Analizę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii we wskazaniu: cukrzyca typu 1 (T1DM) oparto na dwóch badaniach RTC: 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).

Wyniki badań potwierdziły, że Ryzodeg (IDegAsp) nie jest gorszy niż komparatory (insuliny Detemir + Aspart w cukrzycy typu 1 oraz w cukrzycy typu 2: insuliny BAspart, z lub bez doustnych leków przeciwcukrzycowych) lub insuliny Glargine + Aspart z lub bez doustnych leków przeciwcukrzycowych w zakresie redukcji poziomu HbA1c.

Badanie BOOST T1 wykazało na korzyść IDegAsp istotne statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia hipoglikemii nocnej potwierdzonej i hipoglikemii nocnej wg ADA, redukcję końcowej dobowej dawki insuliny (bazalnej i bolusowej) oraz redukcję końcowej dobowej dawki insuliny bazalnej, a także w zakresie parametru odnoszącego się do jakości życia. Natomiast badanie Battelino 2018 dotyczące populacji pediatrycznej z cukrzycą typu 1 wykazało na korzyść ocenianej technologii istotną statystycznie redukcję końcowej dobowej dawki insuliny (bazalnej i bolusowej) oraz redukcję końcowej dobowej dawki insuliny bazalnej. W uwzględnionych badaniach dotyczących cukrzycy typu 1 w populacji pediatrycznej zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (TEAEs) ogółem odnotowano u ok. 75% w populacji pediatrycznej, zaś u ok. 65% w populacji pacjentów dorosłych.

Wyniki metaanalizy badań dotyczących cukrzycy typu 2 dla porównania IDegAsp (z lub bez doustnych leków przeciwcukrzycowych) z dwufazową insuliną aspart (z lub bez doustnych leków przeciwcukrzycowych) wykazały statystycznie istotną różnicę w jakości życia na korzyść IDegAsp w zakresie parametrów: DPM Produktywność życiowa, DPM Wydajność pracy, SF-36 v2 skala psychiczna ogółem, a także w zakresie redukcji poziomu FPG, odsetka pacjentów z docelowym poziomem HbA1c <7,0% i równoczesnym brakiem hipoglikemii potwierdzonej, odsetka pacjentów z docelowym poziomem HbA1c <6,5% i równoczesnym brakiem hipoglikemii potwierdzonej, odsetka pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia ciężka wg ADA, odsetka pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia nocna, odsetka pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia nocna ciężka wg ADA oraz w zakresie redukcji końcowej dobowej dawki insuliny.

Wyniki badania Philis-Tsimikas 2018 dla porównania IDegAsp (z lub bez doustnych leków przeciwcukrzycowych) z insuliną Glargine + Aspart (z lub bez doustnych leków przeciwcukrzycowych) wykazały na korzyść IDegAsp statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła: hipoglikemia potwierdzona lub ciężka, hipoglikemia wg ADA, hipoglikemia nocna potwierdzona lub ciężka, hipoglikemia nocna wg ADA, a także w zakresie redukcji końcowej dobowej dawki insuliny oraz końcowej dobowej dawki insuliny bazalnej.

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności analizy klinicznej jest brak badań dotyczących jednego z wnioskowanych wskazań, tj. cukrzyca o znanej przyczynie (wg definicji WHO). Ponadto w interpretacji wyników analizy klinicznej należy wziąć pod uwagę fakt, że m.in. zakwalifikowane do analizy badania zostały przeprowadzone w populacji szerszej niż populacja docelowa zarówno z T1DM i T2DM. .

Analiza ekonomiczna wykazała, że wnioskowana technologia jest

Analiza wpływu na budżet wskazuje na [redacted] z perspektywy płatnika publicznego oraz [redacted] z perspektywy wspólnej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji i udziałów w rynku.

Mając jednak na uwadze wzrost kosztów z perspektywy wspólnej i wyniki analizy klinicznej, zasadne byłoby obniżenie kosztów terapii jak wskazano na wstępie rekomendacji.

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych 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).

Proponowana cena zbytu netto (zgodna z wnioskiem refundacyjnym) to [redacted]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym z odpłatnością [redacted] w ramach [redacted]

### Problem zdrowotny

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych, charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem naczyń krwionośnych oraz nerwów. Wskutek 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.

Cukrzyca typu 1 (T1DM, ang. *Type 1 Diabetes Mellitus*) to choroba autoimmunologiczna lub idiopatyczna, która – na skutek zniszczenia komórek  $\beta$  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.

Cukrzyca typu 2 (T2DM, ang. *Type 2 Diabetes Mellitus*) 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.

Termin „cukrzyca o znanej przyczynie” obejmuje szerokie spektrum przypadków przewlekłej hiperglikemii, wymienionych w etiologicznej klasyfikacji cukrzycy według WHO jako „inne specyficzne typy cukrzycy”. Inne specyficzne typy cukrzycy spowodowane są genetycznymi defektami funkcji komórek  $\beta$  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).

Do głównych objawów cukrzycy zalicza się: spadek masy ciała, zwiększone oddawanie moczu, nadmierne pragnienie, osłabienie i wzmożona senność.

Najistotniejszy wpływ na rokowanie w cukrzycy mają powikłania sercowo-naczyniowe, a także niewydolność nerek, ślepotą oraz zespół stopy cukrzycowej.

Powikłania sercowo-naczyniowe są głównymi przyczynami zgonów i niepełnosprawności pacjentów z cukrzycą. Cukrzyca i jej inne, ostre powikłania mogą być także przyczyną śmierci.

W Polsce na cukrzycę choruje ponad 3 mln osób dorosłych (ok. 8% populacji). Na cukrzycę typu 1 choruje 6 400 dzieci w wieku 0-14 lat oraz ok. 180 000 osób powyżej 14. r.ż.

### Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne wskazują, że insulinoterapia jest jedynym sposobem leczenia cukrzycy typu 1. Stosowanie gotowych mieszanek insulinowych w przypadku cukrzycy typu 1 nie jest zalecane u wszystkich pacjentów, zarówno u pacjentów dorosłych, jak i pediatrycznych ze względu na konieczność częstego dostosowania dawek insuliny u tych pacjentów.

Wytyczne IDF 2013 dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 wymieniają mieszankę insulinową jako jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu III linii. Natomiast polskie wytyczne wskazują na możliwość zastosowania mieszanek insulinowych w przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2, u których odwiekano wprowadzenie insuliny, w wyniku czego u pacjenta wystąpiła nasilona hiperglikemia, a odsetek HbA1c (ang. *glycated hemoglobin*, hemoglobina glikowana) znacznie przekroczył cel terapeutyczny. Jednak w wytycznych podkreśla się, że ostateczny wybór preparatu powinien mieć charakter indywidualny, z uwzględnieniem preferencji dotyczących liczby posiłków oraz kosztów terapii.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego w leczeniu cukrzycy typu I stosuje się

- leczenie insuliną LAA (ang. *long-acting insulin analogs*, długodziałający analog insuliny) w skojarzeniu z szybko działającym analogiem insuliny (bolus), lub
- leczenie insuliną NPH (ang. *neutral protamine Hagedorn*, insulina ludzka o przedłużonym uwalnianiu) w skojarzeniu z szybko działającą ludzką insuliną (bolus), lub
- insulinę szybko działającą w pompie insulinowej.

Natomiast w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq 8\%$  oraz u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii stosuje się:

- mieszanki insulinowe ludzkie,
- mieszanki insulin analogowych, lub
- insulinę LAA w skojarzeniu z leczeniem szybko działającymi analogami insuliny.

Leczenie cukrzycy o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO) oparte jest na stosowaniu doustnych leków przeciwcukrzycowych, mieszanek insulinowych (ludzkich lub analogowych), insuliny LAA lub insuliny LAA w skojarzeniu z leczeniem insuliną bolusową.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2019 r., poz. 19), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są insuliny, w tym krótko działająca insulina ludzka – RHI (ang. *regular human insulin*), szybko działający analog insuliny – RAA (ang. *rapid-acting insulin analogs*), insulina ludzka o przedłużonym uwalnianiu – NPH, długodziałający analog insuliny – LAA, mieszanki insuliny – MIX (MIXa – mieszanki insuliny

analogowych; MIXh – mieszanki insulin ludzkich) w ramach grup limitowych 14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich oraz 14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insulin.

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Ryzodeg wskazał:

- w leczeniu cukrzycy typu 1 – leczenie schemat „basal-bolus” realizowany za pomocą insulin determin i aspart tj. IDet + IAsp;
- w leczeniu cukrzycy typu 2 - leczenie schemat „basal-bolus” realizowany za pomocą insulin insuliny glargine i aspart tj. IGlar + IAsp lub leczenie dwufazową insuliną analogową (MIX).
- w analizie wpływu na budżet uwzględniono wszystkie długodziałające analogi insulin (LAA) i szybko działające analogi insulin (RAA);

Wybór uznaje się za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Ryzodeg jest preparatem złożonym z insuliny degludec oraz insuliny aspart, które wiążą się swoiście z ludzkimi receptorami insuliny i dają te same efekty farmakologiczne co insulina ludzka.

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.

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.

W cukrzycy typu 1, Ryzodeg jest stosowany w skojarzeniu z insuliną krótko- i (lub) szybko działającą podawaną z pozostałymi posiłkami. Natomiast u pacjentów z cukrzycą typu 2, Ryzodeg może być stosowany samodzielnie, w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i w skojarzeniu z insuliną szybko działającą (bolus).

Ryzodeg należy podawać zgodnie z indywidualnym zapotrzebowaniem pacjenta.

Wnioskowany lek, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), jest wskazany do stosowania u leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat.

Wnioskowane wskazania jest węższe od wskazań rejestracyjnych ocenianego leku.

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

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

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

Do analizy klinicznej włączono:

- badania dotyczące cukrzycy typu 1:

- BOOST T1 – wieloośrodkowe, randomizowane, dwuramienne, niezaślepienie badanie III fazy mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania insuliny degludec/insuliny aspart (IDegAsp) w terapii skojarzonej z insuliną aspart (IAsp) względem stosowania insuliny detemir (IDet) w terapii skojarzonej z IAsp u dorosłych z T1DM. Liczba pacjentów włączona do badania wynosiła: grupa IDegAsp + IAsp – 366, grupa IDet + IAsp – 182. Okres interwencji wynosił 28 tygodni w fazie podstawowej oraz 52 tygodnie w fazie przedłużonej, zaś okres obserwacji wynosił także 28 tygodni w fazie podstawowej oraz 52 tygodnie w fazie przedłużonej. Ryzyko błędu systematycznego oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane na niskie dla domen: proces randomizacji, ukrycie kodu alokacji, zaślepienie oceny wyników, kompletność danych, selektywne raportowanie wyników, inne oraz wysokie dla domeny: zaślepienie pacjentów i personelu;
- Battelino 2018 – 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. Liczba pacjentów włączona do badania wynosiła: grupa IDegAsp + IAsp – 182, grupa IDet + IAsp – 180. Okres interwencji wynosił 16 tygodni, zaś okres obserwacji 18 tygodni. Ryzyko błędu systematycznego oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane na niskie dla domen: proces randomizacji, ukrycie kodu alokacji, zaślepienie oceny wyników, kompletność danych, selektywne raportowanie wyników, inne oraz wysokie dla domeny: zaślepienie pacjentów i personelu;
- badania dotyczące cukrzycy typu 2:
  - BOOST INTENSIFY PREMIX I - wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie IIIa fazy mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania IDegAsp w terapii skojarzonej z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymu (OAD, ang. *Oral Anti-diabetic Drugs*) względem stosowania insuliny dwufazowej aspart (BIAsp) w skojarzeniu z OAD u dorosłych z T2DM (w grupie badanej 54% rasa kaukaska, 45% - azjatycka, 1% - inna). Do badania włączono 446 pacjentów, w tym 224 do grupy IDegAsp ± OAD oraz 222 do grupy BIAsp ± OAD. Okres interwencji wynosił 26 tygodni, zaś okres obserwacji 28 tygodni. Ryzyko błędu systematycznego oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane na niskie dla domen: proces randomizacji, ukrycie kodu alokacji, zaślepienie oceny wyników, kompletność danych, selektywne raportowanie wyników, inne oraz niskie/wysokie dla domeny: zaślepienie oceny wyników;
  - BOOST INTENSIFY ALL - 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. Liczba pacjentów włączona do badania wynosiła: grupa IDegAsp ± OAD - 282, grupa BIAsp ± OAD - 142. Okres interwencji wynosił 26 tygodni, zaś okres obserwacji 28 tygodni. Ryzyko błędu systematycznego oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane na niskie dla domen: proces randomizacji, ukrycie kodu alokacji, zaślepienie oceny wyników, kompletność danych, selektywne raportowanie wyników, inne oraz wysokie dla domeny: zaślepienie pacjentów i personelu;
  - BOOST INTENSIFY PREMIX/ALL 2 – wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie IIIa fazy mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa IDegAsp ± MET (metformina) względem BIAsp ± MET u dorosłych z T2DM w populacji azjatyckiej. Do badania włączono 543 pacjentów, w tym 361 do grupy IDegAsp ± MET oraz 182 do grupy BIAsp ± MET. Okres interwencji wynosił 26 tygodni, zaś okres obserwacji 31 tygodni. Ryzyko błędu systematycznego oceniono przy użyciu

narzędzia Cochrane na niejasne dla domeny: proces randomizacji, niskie dla domen: ukrycie kodu alokacji, zaślepienie oceny wyników, kompletność danych, selektywne raportowanie wyników, inne, oraz wysokie dla domeny: zaślepienie pacjentów i personelu;

- Philis-Tsimikas 2018 – wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie III fazy mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania IDegAsp ± OAD względem stosowania insuliny glargine (IGlar) w skojarzeniu z IAsp u dorosłych z T2DM, wymagających intensyfikacji leczenia. Liczba pacjentów włączona do badania wynosiła: grupa IDegAsp ± OAD - 267, grupa IGLar + IAsp ± OAD - 265. Okres interwencji wynosił 38 tygodni, zaś okres obserwacji 41 tygodni. Ryzyko błędu systematycznego oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane na niskie dla domen: proces randomizacji, ukrycie kodu alokacji, zaślepienie oceny wyników, kompletność danych, selektywne raportowanie wyników, inne oraz wysokie dla domeny: zaślepienie pacjentów i personelu.

Do analizy skuteczności praktycznej włączono prospektywne badanie obserwacyjne opisujące IDegAsp w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (dane z jednego japońskiego ośrodka) – Fujimoto 2018. Celem badania była ocena zmian w zakresie kontroli glikemii oraz jakości życia u pacjentów z T2DM, którzy zmienili leczenie z BAsp30 lub BHI30 (ang. *biosynthetic human insulin*, dwufazowa insulina ludzka) na IDegAsp. Do badania zakwalifikowano 24 pacjentów, średnia wieku pacjentów wynosiła 68 lat. Okres leczenia w badaniu wynosił 4 miesiące i był podzielony na 2 etapy – w pierwszym etapie pacjenci otrzymywali insulinę pMIX (BAsp30 i BHI30) przez 2 miesiące jako kontynuację leczenia sprzed badania, a w drugim etapie otrzymywali insulinę IDegAsp przez kolejne 2 mies. Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana SD dla porannego poziomu glukozy na czczo we krwi (FBG, ang. *Fasting Blood Glucose*) oraz wartość średnią określającą stopień insulinowrażliwości.

Nie odnaleziono badań dot. skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej w populacji pacjentów z cukrzycą typu 1.

W ocenie jakości życia wykorzystano poniższe skale:

- DiabMedSat (ang. *Diabetes Medication Satisfaction*) - kwestionariusz do oceny satysfakcji z leczenia cukrzycy, składający się z trzech domen: obciążenie, skuteczność i objawy wg 5- lub 7-stopniowej skali, wynik wyższy wskazuje większą satysfakcję;
- DPM (ang. *Diabetes Productivity Measure*) – ocena jakości życia w 4 domenach: wydajność życia, wydajność pracy, osiągnięcie celów krótko- i długoterminowych, wyższy wynik wskazuje na wyższą wydajność;
- TRIM-D (ang. *Treatment Related Impact Measures for Diabetes*) - ocena jakości życia w 7 domenach: obciążenie leczeniem, życie codzienne, zarządzanie cukrzycą, przestrzeganie wskazań lekarza, zdrowie psychiczne, funkcje urzędnika, uciążliwość urzędnika wg 5-stopniowej skali Likierta punktowane tak, że wyższe wyniki wskazują na lepszy stan zdrowia;
- SF-36 v 2 (ang. *The Medical Outcomes Study 36-Items Short – Form Health Survey version 2*) - ocena jakości życia w 4 domenach związanych z funkcjonowaniem fizycznym oraz w 4 związanych z funkcjonowaniem psychicznym. Po obliczeniu punktów ze wszystkich 8 domen uzyskuje się wynik w postaci 100-punktowej skali od 0 do 100, gdzie wyższa punktacja oznacza lepszą jakość życia.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa posłużono się następującymi parametrami:

- LSMD - ang. *least squares mean difference*, różnica średnich najmniejszych kwadratów;
- MD – ang. *mean differences*, różnica średnich;

- NNH – ang. *number needed to harm*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego;
- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego;
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans;
- RR - ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów.

### Skuteczność kliniczna

#### Cukrzyca typu 1

##### *Ocena jakości życia*

Zgodnie z wynikami badania BOOST T1 wykazano różnice istotne statystycznie dla porównania IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp na korzyść IDegAsp + IAsp w zakresie parametru DPM Wydajność pracy (MD = 2,9 (95%CI: 0,5; 5,2)).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie parametru DPM Produktywność 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.

##### *Kontrola glikemii*

W badaniu BOOST T1 analiza wyników dotyczących kontroli glikemii wykazała różnice istotne statystycznie dla porównania IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp na niekorzyść IDegAsp + IAsp w zakresie:

- wzrost glikemii poposiłkowej w 9-punktowym SMPG (samodzielny pomiar glukozy w osoczu, ang. *self-measured plasma glucose*) ocenianej dla wszystkich posiłków łącznie dla 52 tyg. okresu obserwacji - różnica średnich [mmol/l] w populacji dorosłych wynosiła MD=0,64 (95%CI: 0,14; 1,14);
- wzrost glikemii poposiłkowej w 9-punktowym SMPG ocenianej po obiedzie w populacji dorosłych:
  - dla 26 tyg. obserwacji - różnica średnich [mmol/l] wynosiła MD=0,92 (95%CI: 0,17; 1,68);
  - dla 52 tyg. obserwacji – różnica średnich [mmol/l] wynosiła MD=0,98 (95%CI: 0,25; 1,72);
- wzrost glikemii poposiłkowej w 9-punktowym SMPG ocenianej po kolacji dla 52 tyg. okresu obserwacji - różnica średnich [mmol/l] w populacji dorosłych wynosiła MD=0,80 (95%CI: 0,06; 1,54);

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*).

Wyniki badań Battelino 2018 i BOOST T1 nie wykazały różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp) w zakresie pozostałych punktów końcowych (redukcja poziomu HbA1c, redukcja poziomu FPG (ang. *Fasting Plasma Glucose*, poziom glukozy na czczo w surowicy), wzrost glikemii poposiłkowej w 8-punktowym SMGP dla wszystkich posiłków łącznie w populacji pediatrycznej, wzrost glikemii poposiłkowej w 9-punktowym SMGP dla wszystkich posiłków łącznie w populacji dorosłych dla 26 tyg. obserwacji, wzrost glikemii poposiłkowej w 8-punktowym/9-punktowym SMGP ocenianej po śniadaniu, wzrost glikemii poposiłkowej w 8-



punktowym SMGP ocenianej po obiedzie w populacji pediatrycznej, wzrost glikemii poposiłkowej w 8-punktowym SMGP ocenianej po kolacji w populacji pediatrycznej, wzrost glikemii poposiłkowej w 9-punktowym SMGP ocenianej po kolacji w populacji dorosłych dla 26 tyg. obserwacji).

Ponadto wyniki badania BOOST T1 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.

### Hipoglikemia

Zgodnie z wynikami badania BOOST T1 wykazano różnice istotne statystycznie dla porównania IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp na korzyść IDegAsp + IAsp w zakresie obejmującym:

- mniejsze ryzyko wystąpienia hipoglikemii nocnej potwierdzonej:
  - o 24% - po 26 tygodniach obserwacji - RR=0,76 (95%CI: 0,67; 0,88), a NNT=7 (95%CI: 5; 13);
  - o 19% - po 52 tygodniach obserwacji - RR=0,81 (95%CI: 0,72; 0,92), a NNT=8 (95%CI: 5; 18);
- mniejsze ryzyko wystąpienia hipoglikemii nocnej wg ADA (*American Diabetes Association*):
  - o 18% - po 26 tygodniach obserwacji - RR=0,82 (95%CI: 0,74; 0,92), a NNT=8 (95%CI: 5; 18);
  - o 13% - po 52 tygodniach obserwacji - RR=0,87 (95%CI: 0,79; 0,95), a NNT=10 (95%CI: 6; 28).

Badanie BOOST T1 nie wykazało 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 (*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*) – wykazano prawie 4-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia hipoglikemii ciężkiej wg ADA w grupie IDegAsp + IAsp (RR (95% CI)= 3,63 (1,03; 12,78), a NNH=22 (95%CI: 11; 224). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla pozostałych rodzajów hipoglikemii.

### Końcowa dawka insuliny

Analiza wyników wykazała statystycznie różnice na korzyść IDegAsp + IAsp w porównaniu z IDegAsp + IAsp w zakresie:

- w populacji pediatrycznej po 16 tyg. obserwacji (Battelino 2018):
  - redukcja końcowej dobowej dawki insuliny (bazalnej i bolusowej) – różnica średnich [U/kg] wynosiła MD=-0,15 (95%CI: -0,22; -0,08);
  - redukcja końcowej dobowej dawki insuliny bazalnej - różnica średnich [U/kg] wynosiła MD=-0,14 (95%CI: -0,19; -0,09);
- w populacji dorosłych:
  - redukcja końcowej dobowej dawki insuliny (bazalnej i bolusowej):
    - po 26 tyg. obserwacji – różnica średnich [U/kg] wynosiła MD=-0,14 (95%CI: -0,23; -0,05);

- po 52 tyg. obserwacji – różnica średnich [U/kg] wynosiła MD=-0,15 (95%CI: -0,26; -0,04);
- redukcja końcowej dobowej dawki insuliny bazalnej:
  - po 26 tyg. obserwacji – różnica średnich [U/kg] wynosiła MD=-0,09 (95%CI: -0,13; -0,05);
  - po 52 tyg. obserwacji – różnica średnich [U/kg] wynosiła MD=-0,11 (95%CI: -0,15; -0,07).

W badaniach Battelino 2018 oraz BOOST T1 nie wykazano statystycznych istotnie różnic w zakresie końcowej dobowej dawki insuliny bolusowej.

#### Cukrzyca typu 2 (IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD)

##### *Jakość życia*

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 (ang. *Life productivity*) – różnica średnich wynosiła MD=2,19 (95%CI: 0,05; 4,33) (INTENSIFY PREMIX I, INTENSIFY ALL);
- DPM Wydajność pracy (ang. *Work productivity*) - różnica średnich wynosiła MD=3,16 (95%CI: 0,51; 5,81) (INTENSIFY PREMIX I, INTENSIFY ALL);
- SF-36 v2 skala psychiczna ogółem - różnica średnich wynosiła MD=1,14 (95%CI: 0,23; 2,04) (INTENSIFY PREMIX I, INTENSIFY ALL, INTENSIFY PREMIX/ALL 2).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie: TRIM-D ogółem, DiabMedSat ogółem, SF-36 v2 skala fizyczna ogółem.

##### *Kontrola glikemii*

Wyniki metaanalizy badań dotyczących cukrzycy typu 2 wykazały dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD statystycznie istotną różnicę w kontroli glikemii w zakresie następujących parametrów:

- na korzyść IDegAsp ± OAD:
  - średnia różnica w redukcji poziomu FPG – różnica średnich [mmol/l] wynosiła MD=-1,23 (95%CI: -1,43; -1,02);
  - odsetek pacjentów z docelowym poziomem HbA1c <7,0% i równoczesnym brakiem hipoglikemii potwierdzonej - o 92% wyższa szansa uzyskania HbA1c na poziomie <7% i równoczesnym brakiem hipoglikemii potwierdzonej - OR=1,92 (95%CI: 1,44; 2,55);
  - odsetek pacjentów z docelowym poziomem HbA1c <6,5% i równoczesnym brakiem hipoglikemii potwierdzonej – o 54% wyższa szansa uzyskania HbA1c na poziomie <6,5% i równoczesnym brakiem hipoglikemii potwierdzonej – OR=1,54 (95%CI: 1,09; 2,17)
- na niekorzyść IDegAsp ± OAD:
  - średnia różnica we wzroście glikemii poposiłkowej w 9-punktowym SMPG ocenianej po kolacji – różnica średnich [mmol/l] wynosiła MD=0,79 (95%CI: 0,43; 1,15).

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.

### *Hipoglikemia*

Zgodnie z wynikami metaanalizy badań: INTENSIFY PREMIX I, INTENSIFY ALL, INTENSIFY PREMIX/ALL 2 wykazano dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD na korzyść IDegAsp ± OAD statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła:

- hipoglikemia ciężka wg ADA - mniejsze o 64% ryzyko wystąpienia hipoglikemii ciężkiej wg ADA - RR=0,36 (95%CI: 0,18; 0,72), a NNT=39 (95%CI: 23; 132);
- hipoglikemia nocna - mniejsze o 30% ryzyko wystąpienia hipoglikemii nocnej - RR=0,70 (95%CI: 0,57; 0,84), a NNT=12 (95%CI: 8; 25);
- hipoglikemia nocna ciężka wg ADA - mniejsze o 82% ryzyko wystąpienia hipoglikemii nocnej ciężkiej wg ADA - RR=0,18 (95%CI: 0,05; 0,66), a NNT=63 (95%CI: 36; 275).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie: hipoglikemii potwierdzonej, hipoglikemii wg ADA, hipoglikemii nocnej wg ADA.

### *Przyrost masy ciała*

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.

### *Końcowa dawka insuliny*

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 na korzyść IDegAsp ± OAD – różnica średnich [U/kg] wyniosła MD=-0,16 (95%CI: -0,21; -0,12).

### Cukrzyca typu 2 (IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD)

#### *Jakość życia*

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 – różnica średnich wynosiła MD=2,60 (95%CI: 0,57; 4,63). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie jakości życia ocenianej przy pomocy kwestionariusza SF-36 v2.

#### *Kontrola glikemii*

Wyniki badania Philis-Tsimikas 2018 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 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.

### Hipoglikemia

Zgodnie z wynikami badania Philis-Tsimikas 2018 wykazano dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGLar + IAsp ± OAD na korzyść IDegAsp ± OAD statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła:

- hipoglikemia potwierdzona lub ciężka:
  - po 26 tygodniach leczenia – mniejsze o 22% ryzyko wystąpienia hipoglikemii potwierdzonej lub ciężkiej – RR=0,78 (95%CI:0,65; 0,93), a NNT=9 (95%CI: 5; 28);
  - po 38 tygodniach leczenia – mniejsze o 18% ryzyko wystąpienia hipoglikemii potwierdzonej lub ciężkiej – RR=0,82 (95%CI:0,71; 0,95), a NNT=9 (95%CI: 6; 33);
- hipoglikemia wg ADA:
  - po 26 tygodniach leczenia – mniejsze o 10% ryzyko wystąpienia hipoglikemii wg ADA – RR=0,90(95%CI:0,82; 0,97), a NNT=12 (95%CI: 7; 44);
  - po 38 tygodniach leczenia – mniejsze o 8% ryzyko wystąpienia hipoglikemii wg ADA – RR=0,92 (95%CI:0,86; 0,99), a NNT=15 (95%CI: 8; 91);
- hipoglikemia nocna potwierdzona lub ciężka:
  - po 26 tygodniach leczenia – mniejsze o 45% ryzyko wystąpienia hipoglikemii nocnej potwierdzonej lub ciężkiej – RR=0,55 (95%CI: 0,38; 0,79), a NNT=9 (95%CI: 6; 21);
  - po 38 tygodniach leczenia – mniejsze o 35% ryzyko wystąpienia hipoglikemii nocnej potwierdzonej lub ciężkiej – RR=0,65 (95%CI:0,49; 0,87), a NNT=9 (95%CI: 6; 28);
- hipoglikemia nocna wg ADA:
  - po 26 tygodniach leczenia – mniejsze o 37% ryzyko wystąpienia hipoglikemii nocnej wg ADA – RR=0,63 (95%CI: 0,51; 0,79), a NNT=6 (95%CI: 4; 11);
  - po 38 tygodniach leczenia – mniejsze o 35% ryzyko wystąpienia hipoglikemii nocnej wg ADA – RR=0,73 (95%CI:0,61; 0,88), a NNT=7 (95%CI: 5; 16).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia ciężka wg ADA oraz hipoglikemia nocna ciężka wg ADA.

### Przyrost masy ciała

Wyniki badania Philis-Tsimikas 2018 nie wykazały dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGLar + IAsp ± OAD istotnych statystycznie różnic w zakresie średniego przyrostu masy ciała oraz w zakresie zmiany BMI.

### Końcowa dawka insuliny

Zgodnie z wynikami badania Philis-Tsimikas 2018 wykazano dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGLar + IAsp ± OAD na korzyść IDegAsp ± OAD statystycznie istotną różnicę w zakresie:

- końcowa dobowo dawka insuliny:
  - po 26 tygodniach leczenia – redukcja końcowej dobowej dawki insuliny – różnica średnich wynosiła MD=-0,12 (95%CI: -0,19; -0,05);
  - po 38 tygodniach leczenia - redukcja końcowej dobowej dawki insuliny – różnica średnich wynosiła MD=-0,09 (95%CI: -0,17; -0,01);
- końcowa dobowo dawka insuliny bazalnej:

- o po 26 tygodniach leczenia – redukcja końcowej dobowej dawki insuliny bazalnej – różnica średnich wynosiła MD=-0,16 (95%CI: -0,21; -0,11);
- o po 38 tygodniach leczenia - redukcja końcowej dobowej dawki insuliny bazalnej – różnica średnich wynosiła MD=-0,09(95%CI: -0,09; -0,03);

W przypadku końcowej dobowej dawki insuliny bolusowej dla 26-tygodniowego okresu leczenia wykazano statystycznie istotny wzrost średniej dawki – różnica średnich wynosiła MD=0,04 (95%CI: -0,02; 0,06). Natomiast dla 38-tygodniowego okresu leczenia nie wykazano różnic.

#### *Skuteczność praktyczna – Cukrzyca typu 2*

W badaniu Fujimoto 2018 wykazano różnice istotne statystycznie dla porównania pMIX vs IDegAsp na korzyść IDegAsp w zakresie wieczornej dawki insuliny – różnica średnich wynosiła MD=-0,13 (95%CI: 0,72; 0,46).

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*).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy fazą badania, w której stosowano IDegAsp a fazą badania, w której pacjenci otrzymywali pMIX w zakresie punktów końcowych: zmiana SD dla FBG (mg/dl), zmiana HbA1c (%), masa ciała (kg), poranna dawka insuliny (U), hipoglikemia (epizod/mies.).

#### *Bezpieczeństwo*

##### Cukrzyca typu 1

W badaniu BOOST T1 w zakresie zdarzeń niepożądanych (TEAEs, ang. *treatment emergent adverse events*) dla 52-tygodniowego okresu leczenia wykazano na korzyść IDegAsp + IAsp statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości w miejscu iniekcji (IDegAsp + IAsp – 1% vs IDet + IAsp – 5%).

Wyniki badań BOOST T1 oraz Battelino 2018 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, ang. *treatment emergent serious adverse events*), zgony ogółem (nie odnotowano zgonów). Ponadto nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do większości szczegółowych TEAEs raportowanych u  $\geq 5\%$  pacjentów (zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, zapalenie górnych dróg oddechowych, kaszel, ból jamy ustnej i gardła, ból głowy, biegunka, hipoglikemia, niezżyt żołądka i jelit, mdłości, grypa, ból brzucha, wymioty, gorączka).

W badaniach BOOST T1 oraz Battelino 2018 do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych 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).

##### Cukrzyca typu 2 (IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD)

Wyniki metaanalizy badań dotyczących cukrzycy typu 2: INTENSIFY PREMIX I, INTENSIFY ALL, INTENSIFY PREMIX/ALL 2, wykazały istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść IDegAsp ± OAD w zakresie:

- mniejsze o 45% ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAEs) prowadzących do redukcji dawki – RR=0,55 (95%CI: 0,32; 0,95), a NNT=42 (95%CI: 8;61);
- mniejsze o 36% ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TESAEs) – RR=0,64 (95%CI: 0,45; 0,91).

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).

W badaniach INTENSIFY PREMIX I, INTENSIFY ALL, INTENSIFY PREMIX/ALL 2 dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do większości szczegółowych TEAEs raportowanych u ≥5% pacjentów. Jedynie w badaniu INTENSIFY PREMIX I w grupie IDegAsp ± OAD odnotowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła gorączka (IDegAsp ± OAD – 6% vs BIAsp ± OAD – 3%).

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

#### Cukrzyca typu 2 (IDegAsp ± OAD vs IGLar + IAsp ± OAD)

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).

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).

#### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

Zgodnie z ChPL Ryzodeg do najczęściej występujących działań niepożądanych należy hipoglikemia. Natomiast do działań niepożądanych występujących często należą reakcję w miejscu wstrzyknięcia.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych – URPL, Agencja ds. Żywności i Leków ang. *Food and Drug Administration* – FDA oraz Europejska Agencja Leków, EMA ang. *European Medicines Agency*) nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ryzodeg.

#### *Ograniczenia*

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności analizy klinicznej jest brak badań dotyczących jednego z wnioskowanych wskazań, tj. cukrzycy o znanej przyczynie (wg definicji WHO).

Na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- zakwalifikowane do analizy klinicznej badania zostały przeprowadzone w populacji szerszej niż populacja docelowa zarówno z T1DM i T2DM. W przypadku pacjentów z T1DM dolna granica wieku pacjentów kwalifikowanych do badania obejmowała populację pediatryczną, tj. kwalifikowano pacjentów wieku co najmniej 1 r.ż. 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%;
- odnalezione badania RCT dotyczące pacjentów z cukrzycą typu 2 obejmują tylko pacjentów dorosłych, tymczasem wnioskowane wskazanie dotyczące cukrzycy typu 2 nie zawęża populacji do pacjentów dorosłych;
- w przeglądzie systematycznym nie odniesiono się do istotności klinicznej zaobserwowanych różnic, dla których wykazano istotność statystyczną.

Ponadto na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekt wymieniony poniżej:

- w trakcie ekstrakcji danych napotkano na rozbieżności prezentowanych danych w poszczególnych dokumentach źródłowych;
- w niektórych przypadkach dokonywano przeliczeń wyników podanych przez autorów badań na wartości imputowane do metaanaliz (np. z SE na SD), w związku z czym istnieje ryzyko, iż uzyskane wartości w wyniku tych obliczeń mogą się nieznacznie różnić od wartości rzeczywistych. Ponadto w przypadku niektórych punktów końcowych, np. hipoglikemii w przypadku braku analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania wykonywano obliczenia w oparciu o wartości surowe;
- otrzymane wyniki dotyczące hipoglikemii są niejednoznaczne. 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. 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 ocenie analizy bezpieczeństwa należy wziąć pod uwagę fakt, że stosowanie mieszanki insuliny, jaką jest Ryzodeg, pozwala na zmniejszenie liczby wkłuć. 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%).

Należy zwrócić uwagę, że hipoteza badawcza badań RCT włączonych do analizy klinicznej 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 badaniu 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). Należy zwrócić uwagę, że 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.

## Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

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

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

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

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

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

*Oszacowany próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).*

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

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy użyteczności kosztów (CUA) lub analizy minimalizacji kosztów (CMA), z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy). W analizie użyteczności kosztów przyjęto horyzont czasowy równy 5 lat, natomiast w analizie minimalizacji kosztów przyjęto horyzont czasowy równy 1 rok. W analizie porównano:

- w cukrzycy typu 1 (T1DM) (populacja dorosłych – analiza CUA; populacja pediatryczna – analiza CMA):
  - insulina degludec/insulina aspart (IDegAsp) z insulina detemir + insulina aspart (IDet + IAsp);
- w cukrzycy typu 2 (T2DM):
  - insulina degludec/insulina aspart (IDegAsp) z insulina dwufazowa aspart ± doustne leki przeciwcukrzycowe (BiAsp ± OAD) (analiza CUA);
  - insulina degludec/insulina aspart (IDegAsp) z insulina glargine + insulina aspart ± doustne leki przeciwcukrzycowe (IGlar + IAsp ± OAD) (analiza CMA).



W modelu ekonomicznym uwzględniono koszty insulinoterapii, igieł, monitorowania glikemii (testy SMBG, lancety) oraz koszty hipoglikemii (uwzględnione w ramach CUA). Uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Wyniki podstawowej analizy minimalizacji kosztów (CMA) wskazują, że:

- w cukrzycy typu 1 w populacji pediatrycznej IDegAsp jest [redacted] IDet + IAsp [redacted] z perspektywy płatnika publicznego, natomiast z perspektywy wspólnej [redacted]
- w cukrzycy typu 2 w populacji dorosłych IDegAsp ±OAD jest [redacted] od IGlar+IAsp ±OAD [redacted] z perspektywy płatnika publicznego, natomiast z perspektywy wspólnej o [redacted].

Wyniki podstawowej analizy użyteczności kosztów (CUA) wskazują, że:

- w cukrzycy typu 1 u dorosłych stosowanie IDegAsp + IAsp w miejsce IDet + IAsp jest [redacted] - oszacowany ICUR wskazuje na [redacted] zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej;
- w cukrzycy typu 2 stosowanie IDegAsp ± OAD w miejsce BIAsp ± OAD jest:
  - z perspektywy NFZ [redacted] - oszacowany ICUR wskazuje na [redacted]
  - z perspektywy wspólnej [redacted] - oszacowany ICUR wynosi [redacted]

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]

[redacted] Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że IDegAsp jest [redacted] w populacji dorosłych pacjentów z T1DM po zmianie parametru dotyczącego maksymalnego spadku użyteczności dla wzrostu BMI – terapia IDegAsp + IAsp jest [redacted]

Przeprowadzona probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, że prawdopodobieństwo efektywności kosztowej IDegAsp + IAsp w każdej z analizowanych subpopulacji względem poszczególnych komparatorów, przy założeniu o gotowości do zapłaty na poziomie wartości progu

efektywności,

W ramach przeprowadzonej przez wnioskodawcę jednokierunkowej analizy wrażliwości w CMA testowano zmiany kosztów insulin 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

#### *Obliczenia własne Agencji*

Biorąc pod uwagę brak wykazania przewagi IDegAsp nad komparatorami przeprowadzono oszacowania kosztów inkrementalnych za pomocą techniki minimalizacji kosztów, 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.

Koszty inkrementalne wskazują na po stronie płatnika publicznego, zarówno w przypadku cukrzycy typu 1 u dorosłych, jak i cukrzycy typu 2. obserwowano natomiast w przypadku porównania IDegAsp z BIAsp z perspektywy wspólnej

#### *Ograniczenia analizy*

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono dwa rodzaje analiz: kosztów-użyteczności oraz minimalizację kosztów w zależności od porównywalnych interwencji z uwagi na wyniki analizy skuteczności klinicznej w której dla części punktów końcowych wykazano różnice istotne statystycznie, które nieznacznie przekładają się na istotność kliniczną, a także na jakość życia pacjentów. Założono, 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. Powyższe założenia 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 właściwym podejściem było przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów. Z tego względu analitycy Agencji przeprowadzili w tym zakresie obliczenia własne.

Na niepewność wyników przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące czynniki:

- w analizie nie uwzględniono pełnej populacji ze wskazania z wniosku refundacyjnego, tj. pacjentów z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO);
- w analizie nie uwzględniono długofalowych powikłań cukrzycy;
- 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;
- w analizie nie uwzględniono różnic w efektywności i dawkowaniu w przypadku stwierdzenia braku istotności statystycznej. Powyższe podejście można uznać za konserwatywne z uwagi na fakt, iż w większości ocenianych punktów końcowych uwzględnianych w modelu pacjenci leczenia IDegAsp uzyskali korzystniejsze wyniki w porównaniu do komparatora;
- w analizie podstawowej uwzględniono 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;

- dawkowanie insuliny uwzględnione w analizie 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 Agencji powyższe podejście jest błędne, gdyż dawkowanie nie powinno zależeć od przyjętego komparatora, a od jednostki chorobowej czy też wieku i stanu pacjenta. Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, że różnice te nie są znaczne i nie zmieniają wnioskania;
- w analizie założono, że w cukrzycy typu 2 wszyscy pacjenci stosujący IDegAsp nie będą stosowali insuliny bolusowej, tj. IAsp. Natomiast ChPL Ryzodeg dopuszcza stosowanie insuliny bolusowej u pacjentów z T2DM;
- nie uwzględniono 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, gdzie zostały one uwzględnione. Należy jednak podkreślić, że [redacted] [redacted] oraz mniejszym zużyciem insuliny szybkodziałającej, igieł i testów SMBG w ramieniu ocenianej interwencji. 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] [redacted]

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W związku z przedstawieniem randomizowanych badań klinicznych dotyczących cukrzycy typu I i cukrzycy typu II pozwalających na wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad obecnie dostępnym leczeniem standardowym nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji dla ww. wskazań.

Nie odnaleziono danych pozwalających na przeprowadzenie porównania w populacji pacjentów z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO). W związku z powyższym dla tego wskazania zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

W ramach oszacowań własnych Agencji 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. W związku z tym oszacowania powyższej ceny należy traktować z dużą ostrożnością.

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

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

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

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

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

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

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ryzodeg we wnioskowanych wskazaniach. Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 3 lata z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej. Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie IDegAsp po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 10 106, 23 735 oraz 32 233 osób w kolejnych latach finansowania. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty insulinoterapii, igieł oraz monitorowania glikemii.

Wprowadzenie finansowania wnioskowanej technologii będzie wiązało się z inkrementalnymi kosztami w wysokości:

- z perspektywy NFZ:
  - [redacted] w I roku refundacji;
  - [redacted] w II roku refundacji;
  - [redacted] w III roku refundacji;
- z perspektywy wspólnej:
  - [redacted] w I roku refundacji;
  - [redacted] w II roku refundacji;
  - [redacted] w III roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że największy wpływ na wydatki inkrementalne w porównaniu z wynikami analizy podstawowej wystąpił w przypadku uwzględnienia:

- z perspektywy płatnika publicznego:
  - cen insuliny nieuwzględniającego programu „75+” - koszty inkrementalne wynoszą [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego i są [redacted] niż w analizie podstawowej;

- cen insulin uwzględniających program „75+” - koszty inkrementalne wynoszą [redacted] [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego i są niższe niż w analizie podstawowej.
- z perspektywy wspólnej:
  - najniższego odsetka udziału w rynku IDegAsp przejęte od LAA - koszty inkrementalne w tym scenariuszu wynoszą [redacted] [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego;
  - najwyższego odsetka udziału IDegAsp w rynku LAA – koszty inkrementalne w tym scenariuszu wynoszą [redacted] [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

#### *Ograniczenia analizy*

Wątpliwości budzi oszacowana liczebność populacji. Wobec trudności z diagnozowaniem cukrzycy w polskiej populacji i można przypuszczać, że liczba pacjentów może być wyższa niż wskazano w analizie.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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

Nie dotyczy.

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

Odnaleziono 11 publikacji dotyczących praktyki klinicznej w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz typu 2:

- American Diabetes Association/ European Association for the Study of Diabetes (ADA/EADS) 2018 (USA/Europa);
- American Diabetes Association (ADA) 2018 (USA);
- Diabetes UK Position Statements 2019 (Wielka Brytania);
- Diabetes Canada 2018 TDM2 (Kanada);
- Diabetes Canada 2018 TDM2 Children (Kanada);
- Diabetes Canada 2018 TDM1 (Kanada);
- Diabetes Canada 2018 TDM1 Children (Kanada);
- International Diabetes Federation (IDF) 2013 (Międzynarodowe);
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) 2019 (Polska);

- International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes ISPAD – Danne 2018 (międzynarodowe);
- International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes ISPAD – Moran 2018 (międzynarodowe)

Autorzy amerykańsko-europejskich wytycznych ADA/EADS 2018 dotyczących cukrzycy typu 2 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 mieszanekę 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 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 insulin.

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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjnych dotyczących stosowania produktu Ryzodeg:

- Pozytywne:
  - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2018 - rekomendacja pozytywna we wskazaniu: dorośli chorzy z cukrzycą wymagający insulinoterapii. Wnioskowany lek spełniał warunek *non-inferiority* we wszystkich analizowanych badaniach;
- Negatywna:
  - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2017 - rekomendacja negatywna z uwagi na fakt, iż wybrany 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;
  - All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2013 – produkt leczniczy Ryzodeg nie został zaakceptowany do stosowania w Walii w wskazaniu: cukrzyca typu II u dorosłych, młodzieży oraz dzieci od 2 r. ż w ramach publicznej służby zdrowia (ang. *NHS-National Health Service*), ze względu na brak przedłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny;

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Ryzodeg jest refundowana w 3 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Dania, Liechtenstein, Szwajcaria. [redacted]

## Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zleceń z dnia 15.02.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.4627.2018.3.MN), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie 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), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 30/2019 z dnia 29 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny 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).

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 30/2019 z dnia 29 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny 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);
2. Raport nr OT.4330.5.2019. Wniosek o objęcie 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. Data ukończenia: 18 kwietnia 2019.