

Insulina degludec (Tresiba[®]) w leczeniu cukrzycy

Analiza minimalizacji kosztów

Warszawa, 2020

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zamawiający

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	8
2 Uzasadnienie kliniczne	10
3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	13
4 Zakres analizy - minimalne wymagania	16
5 Populacja	17
6 Strategia i technika analityczna	18
7 Perspektywa	19
8 Horyzont czasowy	20
9 Dyskontowanie	21
10 Parametry	22
10.1 Koszty nabycia substancji czynnych	22
10.1.1 Insulina degludec	22
10.1.2 Insulina detemir	23
10.1.3 Insulina glargine	24
10.2 Średnia dawka dobową insuliny bazowej	25
10.3 Hiperglikemia z ketozą	26
10.4 Analiza wrażliwości	26
10.5 Szacowanie 10 roku kosztów i wyników zdrowotnych	29
10.6 Podsumowanie założeń i parametrów	30
11 Przeglądy systematyczne	33
11.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	33
11.2 Przegląd systematyczny badań do dotyczących użyteczności stanów zdrowia	34
12 Wyniki	37
12.1 Analiza podstawowa [REDACTED]	37
12.1.1 Perspektywa NFZ	37
12.1.2 Perspektywa wspólna (NFZ i chorego)	38
12.2 Analiza [REDACTED]	39
12.2.1 Perspektywa NFZ	39
12.2.2 Perspektywa wspólna (NFZ i chorego)	40
12.3 Analiza progowa	41
12.3.1 Perspektywa NFZ	41
12.3.2 Perspektywa wspólna (NFZ i chorego)	42

12.4	Oszacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych	44
12.4.1	Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię	44
12.4.2	Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną	46
12.4.3	Kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla technologii opcjonalnej	47
12.4.3.1	Perspektywa NFZ	48
12.4.3.2	Perspektywa wspólna (NFZ i chorego)	49
13	Ograniczenia	52
14	Dyskusja	55
15	Wnioski końcowe	57
16	Aneks	59
16.1	Przeгляд systematyczny analiz ekonomicznych	59
16.2	Przeгляд systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	64
16.3	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ ¹	68
	Spis rysunków	71
	Spis tabel	72
	Piśmiennictwo	75

Wykaz skrótów i akronimów

CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DEG	insulina degludec
DET	insulina detemir
FPG	stężenie glukozy na czczo w osoczu (ang. <i>Fasting Plasma Glucose</i>)
GLA	insulina glargine
HbA_{1c}	hemoglobina glikowana
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IU	jednostka międzynarodowa (ang. <i>International Unit</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NPH	insulina izofanowa (ang. <i>neutral protamine Hagedorn</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RR	częstość zdarzeń (ang. <i>rate ratio</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SDS	wynik odchylenia standardowego (ang. <i>standard deviation score</i>)
SMPG	własny pomiar glukozy w osoczu (ang. <i>Self Monitoring of Plasma Glucose</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania insuliny degludec (Tresiba®) w następującym wskazaniu:

Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia; 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 oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

Analiza objęła populacje chorych, w których produkt Tresiba® nie jest obecnie refundowany, a więc populacje:

- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 1;
- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c ≥8%;
- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.

Należy zaznaczyć, że populacja młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 stanowi populację dodatkową, gdyż według *International Diabetes Federation* w populacjach pochodzenia europejskiego prawie wszystkie dzieci i młodzież z cukrzycą mają cukrzycę typu 1.¹ Również wytyczne *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* z 2018 r. wskazują, że cukrzyca typu 1 jest najczęstszą postacią cukrzycy u młodych ludzi, w szczególności w populacjach o pochodzeniu europejskim (>90% wszystkich przypadków cukrzycy).²

Mając na uwadze specyfikę leczenia młodzieży i dzieci z cukrzycą w Polsce, w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych, jako komparatory dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto **pozostałe długodziałające analogi insuliny: insulina detemir i insulina glargine**. Insulina detemir i insulina glargine refundowane są w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 w wieku od 2 lat, jednak w analizie przyjęto, że populacja dzieci w wieku od 1 roku do 2 lat z cukrzycą typu 1 kwalifikujących się do leczenia długodziałającymi analogami insuliny jest pomijalnie mała i w związku z tym nie wybrano dodatkowego komparatora w tej populacji chorych.

Strategia analityczna, struktura i parametry analizy

Na podstawie wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej przyjęto założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy insuliną degludec a insuliną detemir, a także, przy założeniu efektu klasy dla wszystkich aktualnie refundowanych długodziałających analogów insuliny, o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w leczeniu docelowej populacji chorych, w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych, uznając, że pozostałe koszty związane z: rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych. W analizie podstawowej przyjęto konserwatywne założenie o braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy insuliną degludec i detemir oraz insuliną degludec i glargine. W analizie wrażliwości uwzględniono wykazaną w badaniu BEGIN Young 1 redukcję liczby zdarzeń hiperglikemii z ketozą podczas stosowania insuliny degludec.

Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym. Z uwagi na fakt, iż populacja dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 stanowi populację główną w niniejszej analizie średnie koszty

nabywania substancji czynnych oszacowano przy uwzględnieniu dawkowania leków zgodnie z badaniem klinicznym BEGIN Young 1. W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie taką samą dawkę dobową insuliny bazowej dla insuliny degludec, detemir i glargine. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym analizowane leki stosowane są w różnych dawkach.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorcy. W analizie przyjęto 12 miesięczny horyzont czasowy.

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazania refundacyjnego insuliny degludec refundowanej obecnie w ramach istniejącej grupy limitowej 14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny o populację młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym) przy zachowaniu brzmienia wskazania i ograniczeń jak dla pozostałych długodziałających analogów w insuliny (insulina detemir, insulina glargine).

Wnioskowane w analizowanym wskazaniu ceny zbytu netto insuliny degludec wynoszą: [REDACTED]

Koszt preparatów insuliny detemir i insuliny glargine dostępnych w ramach grupy limitowej 14.3 oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r.¹⁴ Uwzględniono jedynie preparaty refundowane w analizowanym wskazaniu. [REDACTED]

Z uwagi na populację dzieci i młodzieży uwzględnioną w analizie, w ramach rozszerzenia wskazania insulina degludec nie będzie stosowana u chorych powyżej 75 roku życia i nie będzie przejmowała rynku długo działających analogów w insuliny finansowanych w ramach katalogu D (Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm.)). Stąd w analizie nie wykorzystano danych kosztowych publikowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia, na podstawie których jest możliwe oszacowanie średniej kwoty refundacji każdego z opakowań długo działających analogów w insuliny.

Średni koszt insuliny degludec i insuliny glargine w analizowanej populacji chorych oszacowano przy uwzględnieniu udziału w poszczególnych opakowaniach zgodnie z najnowszymi danymi sprzedażowymi NFZ za okres styczeń-marzec 2020.¹⁵

W celu oszacowania ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych dla analizowanych opcji terapeutycznych, dane dotyczące skumulowanego zysku lat życia w pełnym zdrowiu związanego ze stosowaniem insuliny degludec, insuliny detemir i insuliny glargine przyjęto na podstawie publikacji Blair 2016.¹⁶

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

Wyniki

[REDACTED]

[Redacted text block]

Wnioski

[Redacted text block]

Wniosek o rozszerzenie wskazania refundacyjnego insuliny degludec jest wynikiem potrzeby zgłaszanej przez klinicystów, przedstawicieli pacjentów oraz ich opiekunów, natomiast samo rozszerzenie wskazania refundacyjnego możliwe jest dzięki rozszerzeniu wskazania rejestracyjnego w 2014 roku o populację młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą niezależnie od jej typu, na podstawie wyników badania klinicznego BEGIN Young 1. Rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla insuliny degludec (Tresiba®) będzie stanowiło odpowiedź na potrzeby kliniczne i będzie służyć zachowaniu równej dostępności poszczególnych długodziałających analogów insuliny (insulina detemir, insulina glargine) dla populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą.

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania insuliny degludec (Tresiba®) w następującym wskazaniu:

Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia; 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 oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

Oznacza to rozszerzenie istniejącego wskazania refundacyjnego o populację:

- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 1;
- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$
- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.

Należy zaznaczyć, że populacja młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 stanowi populację dodatkową, gdyż według *International Diabetes Federation* w populacjach pochodzenia europejskiego prawie wszystkie dzieci i młodzież z cukrzycą mają cukrzycę typu 1.¹ Również wytyczne *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD)* z 2018 r. wskazują, że cukrzyca typu 1 jest najczęstszą postacią cukrzycy u młodych ludzi, w szczególności w populacjach o pochodzeniu europejskim (>90% wszystkich przypadków cukrzycy).²

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja dla leku Tresiba® jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

Mając na uwadze specyfikę leczenia młodzieży i dzieci z cukrzycą w Polsce, w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych, jako komparatory dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto **pozostałe długodziałające analogi insuliny: insulina detemir i insulina glargine.**

Szczegółowy opis wyboru komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce przedstawiono w rozdz. 4.1 *Analizy Problemu Decyzyjnego*.³

W Tab. 1 poniżej przedstawiono kontekst analizy wg schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)*	<ul style="list-style-type: none"> • młodzież i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 1; • młodzież i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$; • młodzież i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii
interwencja (I)	Insulina degludec (Tresiba®, ██████████)
komparator (C)	Długodziałające analogi insuliny: <ul style="list-style-type: none"> • insulina detemir, • insulina glargine.
perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> • płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia; • perspektywa wspólna płatnika publicznego i chorego
horyzont czasowy	1 rok
parametry	<ul style="list-style-type: none"> • koszty nabycia substancji czynnych • dawka dzienna
wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> • bezpośrednie koszty medyczne związane z zakupem substancji czynnych

* Populacje, w których produkt Tresiba® nie jest obecnie refundowany; pełne brzmienie wnioskowanego wskazania refundacyjnego dla insuliny degludec (Tresiba®) jest następujące:

Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia; 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 oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

2 Uzasadnienie kliniczne

Na podstawie wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej⁴ dla problemu decyzyjnego³ założono podobną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania insuliny degludec i insuliny detemir oraz insuliny glargine.

Wnioski z analizy klinicznej

Skuteczność i bezpieczeństwo insuliny degludec oceniano na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego stosowanie insuliny degludec z insuliną detemir w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą typu 1 (badanie BEGIN Young 1).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie insuliny degludec ze stosowaniem insuliny glargine w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 oraz badań bezpośrednio porównujących stosowanie insuliny degludec z wybranymi komparatorami w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2. Nie zidentyfikowano również badań umiżliwiających przeprowadzenie porównań pośrednich dla populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2.

W badaniu BEGIN Young 1 obserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść insuliny degludec w zakresie redukcji FPG i SMPG oraz w zakresie liczby zdarzeń hiperglikemii z ketozą (bez względu na przyjętą definicję ketozy), a także istotnie statystycznie większy wzrost wyniku odchylenia standardowego masy ciała u dzieci i młodzieży leczonych insuliną degludec w porównaniu do insuliny detemir. Wykazano **zbliżoną skuteczność insuliny degludec i insuliny detemir w zakresie redukcji HbA_{1c}**, natomiast analiza bezpieczeństwa **nie wykazała istotnych statystycznie różnic** pomiędzy insuliną degludec i insuliną detemir w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych, w tym poważanych zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Również odsetki chorych, u których wystąpiła hiperglikemia lub hipoglikemia (w tym ciężka hipoglikemia) były porównywalne u chorych leczonych insuliną degludec i insuliną detemir. Zgodnie z wnioskami autorów badania insulina degludec może być uznana za cenną nową opcję terapeutyczną w leczeniu dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 **dzięki zapewnieniu zbliżonej długookresowej kontroli glikemii jak w przypadku insuliny detemir przy zmniejszonym zapotrzebowaniu na insulinę bazową i porównywalnym bezpieczeństwie.**

Na potrzeby niniejszej analizy przyjęto konserwatywne założenie o porównywalnej skuteczności i zbliżonym bezpieczeństwie stosowania insuliny degludec i insuliny detemir.

Z uwagi na przyjęte założenie efektu klasy, ograniczenia wynikające z konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego, a także na wykazaną w metaanalizie Holmes 2019⁵ porównywalną skuteczność insuliny degludec, glargine i detemir w zakresie kontroli glikemii dla wszystkich analizowanych porównań i populacji, **można upraszczająco przyjąć, że skuteczność insuliny degludec jest porównywalna do obserwowanej dla insuliny glargine** także w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1.

Ze względu na znacznie mniejszą skalę problemu zdrowotnego w przypadku dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2, ograniczoną liczbę dowodów naukowych oraz fakt, iż wyniki badania BEGIN Young 1 przyczyniły się do rozszerzenia wskazania rejestracyjnego insuliny degludec o populację młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą niezależnie od jej

typu, ekstrapolacja wyników zdrowotnych dla populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 na podstawie danych dotyczących dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 oraz dorosłych z cukrzycą typu 2 uzasadnia stosowanie insuliny degludec także u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2.

Insulina degludec może być upraszczająco uznana za terapię o porównywalnej skuteczności i zbliżonym profilu bezpieczeństwa w porównaniu z insuliną detemir, przy korzyściach klinicznych obu preparatów znacznie przewyższających ryzyko ich stosowania.

Mając na uwadze potencjalnie równą skuteczność insuliny degludec i insuliny detemir, a tym samym, przy założeniu efektu klasy dla wszystkich aktualnie refundowanych leków z grupy długodziałających analogów insuliny, potencjalnie równą skuteczność insuliny degludec i insuliny glargine, koszt preparatów Tresiba® powinien być dostosowany do kosztu preparatów insuliny detemir i insuliny glargine. Tym samym, przy zachowaniu powyższego warunku istnieją przesłanki do przeprowadzenia selektywnej analizy kosztów, tj. przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów.

Założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy insuliną degludec a insuliną detemir i insuliną glargine, oraz ocena wyłączenie kosztów obu terapii jest założeniem konserwatywnym analizy, biorąc pod uwagę wykazaną korzyść ze stosowania insuliny degludec w zakresie redukcji liczby zdarzeń hiperglikemii z ketozą w porównaniu ze stosowaniem insuliny detemir.

W poniższych tabelach przedstawiono główne wyniki *Analizy klinicznej* dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą typu 1. Szczegółowe oszacowania wyników zdrowotnych przedstawiono w osobnym dokumencie:

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza kliniczna. Warszawa, 2020.

Tab. 2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa - insulina degludec vs insulina detemir - zestawienie wyników badania BEGIN Young 1.

Punkt końcowy	MD/OR [95%CI]	p
Analiza skuteczności po 26 tyg.		
Zmiana HbA1c, %	0,15 [-0,03; 0,32]^	ns
Zmiana HbA1c, mmol/mol	1,6 [-0,3; 3,5]	ns
Analiza skuteczności po 52 tyg.		
Zmiana HbA1c, %	-0,04	ns
Zmiana FPG, mmol/l	-1,62 [-2,84; -0,41]	0,009
Zmiana SMPG (8-punktowy pomiar), mmol/l	-0,79 [-1,32; -0,26]	0,0036
Analiza bezpieczeństwa po 52 tyg.		
Zdarzenia niepożądane	1,42 [0,67; 3,00]	ns
Poważne zdarzenia niepożądane	1,15 [0,56; 2,33]	ns
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0,14 [0,01; 2,77]	ns
Potwierdzona hipoglikemia łącznie	2,71 [0,71; 10,41]	ns
Nocna potwierdzona hipoglikemia	1,32 [0,82; 2,13]	ns

Punkt końcowy	MD/OR [95%CI]	p
Ciężka hipoglikemia	1,37 [0,77 ; 2,45]	ns
Hiperglikemia	0,99 [0,06 ; 16,02]	ns
Hiperglikemia z objawami	1,49 [0,94 ; 2,35]	ns
Nawracająca ketoza	0,63 [0,33 ; 1,20]	ns
Zmiana masy ciała SDS, kg	0,17 [0,10 ; 0,25]	<0,0001
Analiza bezpieczeństwa po 52 tyg. - liczba zdarzeń hiperglikemii z ketozą, RR		
Liczba zdarzeń hiperglikemii z ketozą (>0,6 mmol/l [10,8 mg/dl])	0,44 [0,28 ; 0,68]*	<0,05*
Liczba zdarzeń hiperglikemii z ketozą (>1,5 mmol/l [27 mg/dl])	0,41 [0,22 ; 0,78]*	0,0066**
Liczba zdarzeń hiperglikemii z ketozą (>3,0 mmol/l [54 mg/dl])	0,28 [0,10 ; 0,77]*	<0,05*

MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); SDS - wynik odchylenia standardowego (ang. *standard deviation score*); RR - częstość zdarzeń (ang. *rate ratio*); ^ w publikacji Thalange 2015¹⁰ podano 2 wartości dolnego przedziału ufności: -0,03 w streszczeniu oraz 0,03 w tekście głównym. Na potrzeby analizy jako właściwą wartość przyjęto -0,03 z uwagi na wcześniejsze doniesienia konferencyjne z tym wynikiem oraz nieopublikowane, dane przedstawione w publikacji Thalange 2019⁴ oraz dane Whioskodawcy; * dane z publikacji Thalange 2019⁴; ** dane z publikacji Thalange 2015¹⁰.

3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Obecnie w Polsce produkt Tresiba® jest finansowany ze środków publicznych w następującym wskazaniu:

Cukrzyca typu 1 u dorosłych; Cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).⁷

Produkt ten refundowany jest w ramach katalogu A1 („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”) w grupie limitowej 14.3, Hormony trzustki - długo działające analogi insuliny, przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30%.⁷

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla preparatów Tresiba® (insulina degludec) w ramach istniejącej grupy limitowej (w związku z art. 15. p. 2 ustawy refundacyjnej⁵) przy zachowaniu obowiązującej ceny i poziomu odpłatności dla pacjenta. Wnioskowane wskazanie dla preparatów Tresiba® (insulina degludec) jest następujące:

Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia; 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 oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

Wnioskowane jest zatem rozszerzenie istniejącego wskazania refundacyjnego o populację:

- **młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 1;**
- **młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8%;**
- **młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.**

Należy zaznaczyć, że populacja młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 stanowi populację dodatkową, gdyż według *International Diabetes Federation* w populacjach pochodzenia europejskiego prawie wszystkie dzieci i młodzież z cukrzycą mają cukrzycę typu 1.¹ Również wytyczne *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD) z 2018 r. wskazują, że cukrzyca typu 1 jest najczęstszą postacią cukrzycy u młodych ludzi, w szczególności w populacjach o pochodzeniu europejskim (>90% wszystkich przypadków cukrzycy).²

Wnioskowane rozszerzenie wskazania refundacyjnego jest wynikiem potrzeby zgłaszanej przez klinicystów, przedstawicieli pacjentów oraz ich opiekunów, natomiast samo rozszerzenie wskazania refundacyjnego możliwe jest dzięki rozszerzeniu wskazania rejestracyjnego insuliny degludec (Tresiba®) o populację młodzieży i dzieci powyżej 1. roku

życia z cukrzycą w grudniu 2014 roku⁹ na podstawie badania BEGIN Young 1 przeprowadzonego w populacji chorych w wieku 1-17 lat z cukrzycą typu 1.¹⁰

Z uwagi na refundację insuliny detemir i insuliny glargine w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 w wieku od 2 lat oraz w populacji chorych z cukrzycą typu 2 bez ograniczeń wiekowych (zgodnie z poniższą tabelą), wnioskowane jest rozszerzenie istniejącego wskazania preparatów Tresiba® (insulina degludec) o populację młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym) przy zachowaniu brzmienia wskazania i ograniczeń jak dla pozostałych długodziałających analogów insuliny (patrz poniższa tabela). Rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla insuliny degludec (Tresiba®) będzie służyło zachowaniu równej dostępności poszczególnych długodziałających analogów insuliny (insulina detemir, insulina glargine) dla populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą.

Tab. 3. Porównanie wskazań refundacyjnych insuliny detemir i insuliny glargine z wnioskowanym wskazaniem insuliny degludec.

Insulina detemir	Insulina glargine*	Wnioskowane wskazanie insuliny degludec
Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej	Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia ; oraz cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat	Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia
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 HbA1c $\geq 8\%$ oraz	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 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 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 (zgodnie z definicją wg WHO)	cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)	cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)

* wskazanie dla produktów Lantus® i Abasaglar® (wskazanie dla preparatu Toujeo® obejmuje jedynie populację chorych dorosłych).



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

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

4 Zakres analizy - minimalne wymagania

Zgodnie z §5 ust. 3 rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ): „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną, a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.” W związku z powyższym w niniejszej analizie nie przeprowadzono analiz:

- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ).

Ponieważ nie przeprowadzono wyżej wymienionych analiz, w niniejszym opracowaniu nie ma również oszacowania, które wynika z tych analiz, tj.:

- oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ), a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ), jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Zamiennie, zgodnie z §5 ust. 4 rozporządzenia MZ oszacowano ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy których różnica, o której mowa w §5 ust. 3 rozporządzenia MZ, jest równa zero (tzw. analiza progowa) - patrz rozdz. 12.3.

Kolejną konsekwencją braku przedstawienia oszacowań, o których mowa w §5 ust. 2 pkt 2 i §5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ jest ograniczenie analizy jedynie do kosztów związanych ze stosowaniem technologii (analiza minimalizacji kosztów). Takie podejście jest logicznym następstwem wynikającym z §5 ust. 3 rozporządzenia MZ: „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną, a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.”

5 Populacja

Populację docelową analizy stanowi populacja chorych, u których produkt Tresiba® nie jest obecnie refundowany, a więc:

- młodzież i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 1;
- młodzież i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$;
- młodzież i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.

6 Strategia i technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono *de novo* na podstawie wyników z przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej.⁴ Uznając porównywalną skuteczność insuliny degludec i insuliny detemir, a tym samym, przy założeniu efektu klasy dla wszystkich aktualnie refundowanych leków z grupy długodziałających analogów insuliny, równą skuteczność insuliny degludec i insuliny glargine przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych, uznając, że pozostałe koszty związane z: rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

7 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu,¹² analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

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

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; wersja 3.0) analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców).¹²

W związku z powyższym, analizę przeprowadzono w dwóch wariantach:

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

8 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 3.0) w przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok.¹²

W analizie przyjęto 12 miesięczny horyzont czasowy.

9 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ: „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych”.¹¹

W niniejszej analizie nie dyskontowano efektów zdrowotnych i kosztów ze względu na 12-miesięczny horyzont analizy.

10 Parametry

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych, uznając, że pozostałe koszty związane z: rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

Średnie koszty nabycia substancji czynnych oszacowano przy uwzględnieniu dawkowania leków zgodnie z badaniem klinicznym BEGIN Young 1.¹⁰

10.1 Koszty nabycia substancji czynnych

10.1.1 Insulina degludec

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

[REDAKTED]

Prognozowany udział poszczególnych opakowań insuliny degludec w analizowanej populacji chorych przyjęto zgodnie z najnowszymi danymi sprzedażowymi NFZ za okres styczeń-marzec 2020¹³:

- 34% dla produktu Tresiba® FlexTouch® 200 j/ml;
- 66% dla produktu Tresiba® Penfill® 100 j/ml.

W poniższej tabeli przedstawiono średni koszt insuliny degludec za IU.

[REDAKTED]

[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

10.1.2 Insulina detemir

Koszt preparatu insuliny detemir oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r.¹⁴

[REDAKTED]

Tab. 9. Ceny insuliny detemir.

Opakowanie	UCZ, PLN*	CHB, PLN**	CD, PLN	Poziom odpłatności	WLF, PLN	WR, PLN	WDŚ, PLN
Levemir [®] , roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	191,16	200,72	216,38	30%	152,97	107,08	109,3

* WAT8%; ** marża hurtowa 8%; UCZ - urzędowa cena z bytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD - cena detaliczna; WLF - wysokość limitu finansowania; WR - wysokość refundacji; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

W poniższej tabeli przedstawiono średni koszt insuliny detemir za IU.

Tab. 10. Średni koszt insuliny detemir za IU.

Opakowanie	Wysokość dopłaty NFZ za IU, PLN	Wysokość dopłaty NFZ i chorego za IU, PLN
████████████████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████

10.1.3 Insulina glargine

Koszt preparatów insuliny glargine oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r.¹⁴ Uwzględniono jedynie preparaty refundowane w analizowanym wskazaniu.

Tab. 11. Ceny insuliny glargine.

Opakowanie	UCZ, PLN*	CHB, PLN**	CD, PLN	Poziom odpłatności	WLF, PLN	WR, PLN	WDŚ, PLN
Abasaglar [®] , roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	272,65	286,28	305,94	30%	305,94	214,16	91,78
Lantus [®] , roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	171,72	180,31	195,97	30%	152,97	107,08	88,89
Lantus [®] , roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	171,72	180,31	195,97	30%	152,97	107,08	88,89

Opakowanie	UCZ, PLN*	CHB, PLN**	CD, PLN	Poziom odpłatności	WLF, PLN	WR, PLN	WDS, PLN
(wstrzykiwacz SoloStar)							

* WAT8%; ** marża hurtowa 5%; UCZ - urzędowa cena z bytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD - cena detaliczna; WLF - wysokość limitu finansowania; WR - wysokość refundacji; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

Średni koszt insuliny glargine oszacowano przy uwzględnieniu udziału IU poszczególnych opakowań zgodnie z najnowszymi danymi sprzedażowymi NFZ za okres styczeń-marzec 2020.¹³

W poniższej tabeli przedstawiono średni koszt insuliny glargine za IU.

Tab. 12. Średni koszt insuliny glargine za IU.

Opakowanie	Wysokość dopłaty NFZ za IU, PLN	Wysokość dopłaty NFZ i chorego za IU, PLN
Insulina glargine	0,071	0,118

10.2 Średnia dawka dobową insuliny bazowej

Średnie koszty nabycia substancji czynnych oszacowano przy uwzględnieniu dawkowania leków zgodnie z badaniem klinicznym BEGIN Young 1.¹⁰

Średnią dawkę dobową insuliny bazowej oraz średnią masę ciała chorych w badaniu przedstawiono w poniższej tabeli.

W analizach uwzględniono średnią dawkę insuliny bazowej (degludec, detemir, glargine) stosowaną w badaniu (średnia na początku badania i na koniec badania, 0,43 IU/kg).

W analizie wrażliwości przyjęto średnie dawki insuliny bazowej (degludec, detemir, glargine) na początku badania i na koniec badania (0,39 IU/kg oraz 0,47 IU/kg).

Tab. 13. Dane z badania BEGIN Young 1 - dawkowanie insuliny bazowej i masa ciała chorych.

Parametr	Insulina degludec, N=174	Insulina detemir, N=175	Średnia wazona
Masa ciała, kg	38,0	37,8	37,9
Średnia dawka dobową insuliny bazowej na początku badania, IU/kg	0,37	0,4	0,39
Średnia dawka dobową insuliny bazowej na koniec badania, IU/kg	0,38	0,55	0,47

W ramach analizy wrażliwości testowano także wariant, w którym analizowane leki stosowane są w różnych dawkach. Zgodnie z wynikami badania BEGIN Young 1, chorzy leczeni

insuliną degludec wymagali 30% mniej insuliny bazowej niż chorzy leczeni insuliną detemir.¹⁰ Dawkę insuliny degludec i detemir przyjęto zgodnie z badaniem BEGIN Young 1 jako średnia dawka stosowana na początku i na koniec badania pomnożona przez średnią masę ciała chorych w danej grupie (insulina degludec: 14,25 IU/d, insulina detemir: 17,96 IU/d).

Dawkę insuliny glargine przyjęto na podstawie publikacji Vora 2014¹⁵, zgodnie z którą stosowanie insuliny degludec w schemacie basal-bolus u chorych z cukrzycą typu 1 związane jest ze zmniejszeniem dawki insuliny (bazowej+bolus) o 12% w porównaniu ze stosowaniem insuliny glargine (dawka insuliny glargine przyjęta w analizie wrażliwości: 16,19 IU/d).

10.3 Hiperglikemia z ketozą

W analizie podstawowej przyjęto konserwatywne założenie o braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy insuliną degludec i detemir oraz insuliną degludec i glargine. W analizie wrażliwości uwzględniono wykazaną w badaniu BEGIN Young 1 redukcję liczby zdarzeń hiperglikemii z ketozą podczas stosowania insuliny degludec, zgodnie z poniższą tabelą.

Tab. 14. Liczby zdarzeń hiperglikemii z ketozą na podstawie wyników badania BEGIN Young 1.⁹

Zdarzenie	Insulina degludec	Insulina detemir
Liczba zdarzeń hiperglikemii z ketozą (>1,5 mmol/l [27 mg/dl])/pacjentorok	0,68	1,09

Zgodnie z wynikami analizy Thalange 2019b¹⁶ 33% spośród dzieci i młodzieży z hiperglikemią i ketozą wymaga udzielenia świadczeń zdrowotnych w ośrodku opieki zdrowotnej. Zgodnie z wynikami analizy Thalange 2017¹⁷ 54% spośród pacjentów pediatrycznych leczonych w ośrodkach opieki zdrowotnej przebywało na oddziale szpitalnym.

Koszt hospitalizacji z powodu hiperglikemii z ketozą oszacowano jako średnią ważoną wycen dla grup JGP K37 i P33 na podstawie Zarządzenia Nr 97/2020/DSOZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne.¹⁸

Tab. 15. Koszt hospitalizacji z powodu hiperglikemii z ketozą przyjęty w analizie wrażliwości.

JGP	Nazwa	Wycena, PLN
K37	Cukrzyca ze stanami hiperglikemicznymi	2 835,00
P33	Cukrzyca powikłana śpiączką / kwasicą ketonową	3 940,00
Średnia		3 387,50

10.4 Analiza wrażliwości

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych

parametrów wejściowych w celu oceny ich wpływu na stabilność wyników. W analizie wrażliwości uwzględniono średnią dawkę dobową insuliny bazowej w analizowanej populacji chorych.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem testowanym zmienionym w ustalonym zakresie (patrz poniższa tabela), pozostałe parametry pozostały na poziomie wartości przyjętych w scenariuszu podstawowym analizy.

Tab. 16. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy minimalizacji kosztów (wartości zmienionych parametrów i źródła).

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych
1A	Średnia dawka dobową insuliny bazowej	0,43 IU/kg	Średnia dawka insuliny bazowej stosowana w badaniu BEGIN Young 1 ¹⁰ (średnia na początku badania i na koniec badania)	0,39 IU/kg	Średnia dawka insuliny bazowej na początku badania BEGIN Young 1 ¹⁰
1B				0,47 IU/kg	Średnia dawka insuliny bazowej na koniec badania BEGIN Young 1 ¹⁰
2	Różne dawkowanie insuliny degludec i komparatorów	DEG: 16,11 IU/d DET: 16,11 IU/d GLA: 16,11 IU/d	Założenie konserwatywne na podstawie badania BEGIN Young 1	DEG: 14,25 IU/d DET: 17,96 IU/d GLA: 16,19 IU/d	BEGIN Young 1 ¹⁰ oraz V6 ra 2014 ¹⁵
3	Hiperglikemia z ketozą	Brak uwzględnienia różnic w częstościach występowania	Założenie konserwatywne analizy	Uwzględnienie różnic w częstościach występowania (patrz rozdz. 10.3)	Na podstawie wyników badania BEGIN Young 1 ¹⁰

10.5 Szacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych

W przypadku wystąpienia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, tj.: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”, analiza ekonomiczna powinna zawierać:

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

Dla oszacowania wyżej wymienionych wartości, tj. oceny skumulowanych efektów zdrowotnych przeprowadzono przegląd systematyczny literatury, którego celem była identyfikacja wykorzystanych jednostkowych wartości użyteczności oraz długofalowych skutków stosowania insuliny degludec, insuliny detemir lub insuliny glargine w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY, ang. *quality adjusted life year*) lub lat życia (LYG, ang. *life year gained*).

Kryteria włączenia, strategię wyszukiwania i selekcji badań oraz listę prac włączonych i wykluczonych przedstawiono w rozdz. 11.2 oraz w aneksie 16.2.

Do analizy włączono 1 badanie dotyczące użyteczności/QALY związanych ze stosowaniem insuliny glargine lub detemir w schemacie basal-bolus u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1: Blair 2019.¹⁸

Zgodnie z przyjętymi założeniami oraz przy założeniu porównywalnej skuteczności leków, stosowanie insuliny degludec, insuliny detemir lub insuliny glargine przez 12 miesięcy pozwoliło na osiągnięcie **0,916 QALY** (Blair 2019).

Do uproszczonych wyliczeń współczynników kosztów użyteczności uwzględniono wyłącznie koszty leków.

10.6 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- Mając na uwadze specyfikę leczenia dzieci i młodzieży z cukrzycą w Polsce, w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych, jako komparatory dla insuliny degludec w analizowanej populacji chorych przyjęto pozostałe długodziałające analogi insuliny: insulina detemir i insulina glargine.
- Insulina detemir i insulina glargine refundowane są w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 w wieku od 2 lat, jednak w analizie przyjęto, że populacja dzieci w wieku od 1 roku do 2 lat z cukrzycą typu 1 kwalifikujących się do leczenia długodziałającymi analogami insuliny jest pomijalnie mała i w związku z tym nie wybrano dodatkowego komparatora w tej populacji chorych.
- Na podstawie wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej przyjęto konserwatywne założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy insuliną degludec a insuliną detemir, a także, przy założeniu efektu klasy dla wszystkich aktualnie refundowanych długodziałających analogów insuliny, o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w leczeniu docelowej populacji chorych, w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wykazaną w badaniu BEGIN Young 1 redukcję liczby zdarzeń hiperglikemii z ketozą podczas stosowania insuliny degludec.
- W analizie uwzględniono wyłącznie koszty nabycia substancji czynnych, uznając, że pozostałe koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.
- Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.
- Wnioskowane jest rozszerzenie wskazania refundacyjnego insuliny degludec refundowanej obecnie w ramach istniejącej grupy limitowej 14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny o populację młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym) przy zachowaniu brzmienia wskazania i ograniczeń jak dla pozostałych długodziałających analogów insuliny (insulina detemir, insulina glargine).

Wnioskowane w analizowanym wskazaniu ceny zbytu netto insuliny degludec wynoszą:

[Redacted content]

- Koszt preparatów insuliny detemir i insuliny glargine dostępnych w ramach grupy limitowej 14.3 oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r.¹⁴ Uwzględniono jedynie preparaty refundowane w analizowanym wskazaniu.
[REDAKTOWANE]
- Średnie koszty nabycia substancji czynnych oszacowano przy uwzględnieniu dawkowania leków zgodnie z badaniem klinicznym BEGIN Young 1. W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie taką samą dawkę dobową insuliny bazowej dla insuliny degludec, detemir i glargine. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym analizowane leki stosowane są w różnych dawkach.
- Średni koszt insuliny degludec i insuliny glargine w analizowanej populacji chorych oszacowano przy uwzględnieniu udziału IU poszczególnych opakowań zgodnie z najnowszymi danymi sprzedażowymi NFZ za okres styczeń-marzec 2020.¹³
- Z uwagi na fakt, iż populacja dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 stanowi populację główną w niniejszej analizie średnie koszty nabycia substancji czynnych oszacowano przy uwzględnieniu dawkowania leków zgodnie z badaniem klinicznym BEGIN Young 1.
- Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorcy.
- W analizie przyjęto 12 miesięczny horyzont czasowy.
- W celu oszacowania ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych dla analizowanych opcji terapeutycznych, dane dotyczące skumulowanego zysku lat życia w pełnym zdrowiu związanego ze stosowaniem insuliny degludec, insuliny detemir i insuliny glargine przyjęto na podstawie publikacji Blair 2019.⁹
- W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 17. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.

Parametr	Wartość	Źródło danych
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt insuliny detemir i insuliny glargine		

Parametr	Wartość	Źródło danych
Insulina detemir	Patrz rozdz. 10.1.2	Obwieszczenie MZ ¹⁴
Insulina glargine	Patrz rozdz. 10.1.3	Obwieszczenie MZ ¹⁴
Udział poszczególnych opakowań insuliny degludec i insuliny glargine		
Insulina degludec	Patrz rozdz. 10.1.1	Dane NFZ ¹⁵
Insulina glargine	Patrz rozdz. 10.1.3	Dane NFZ ¹⁵
Średnia dobową dawkę insuliny bazowej		
Insulina bazowa	Patrz rozdz. 10.2	BEGIN Young 1 ¹⁰
Zyskane lata życia w pełnym zdrowiu		
Insulina degludec	0,916	Blair 2019 ¹⁹
Insulina detemir	0,916	Blair 2019 ¹⁹
Insulina glargine	0,916	Blair 2019 ¹⁹

11 Przeglądy systematyczne

11.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztowych dla insuliny degludec w leczeniu cukrzycy typu 1 lub typu 2 u młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami tj. insuliną detemir lub insuliną głargine;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów dla insuliny degludec w populacji młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą w porównaniu z insuliną detemir lub insuliną głargine;
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski lub angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. **Do 21 września 2020 r. zidentyfikowano jedno badanie, które spełniało kryteria włączenia do przeglądu -Thalange 2019b.**¹⁶

Celem badania Thalange 2019b była ocena rocznych kosztów stosowania insuliny degludec w porównaniu do insuliny detemir w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 w Wielkiej Brytanii.

Na podstawie danych z randomizowanego badania klinicznego BEGIN Young 1 oszacowano dawkę insuliny bazowej oraz częstości zdarzeń hiperglikemii z ketozą, w celu oszacowania rocznego kosztu z perspektywy płatnika publicznego (*National Health Service*) stosowania insuliny degludec i insuliny detemir u dzieci i młodzieży w wieku 1-17 lat z cukrzycą typu 1. Przeprowadzono także analizy według grup wiekowych (1-5, 6-11 i 12-17 lat) i scenariuszowe (brak korzyści w zakresie ketozy, brak korzyści w zakresie dawki insuliny bazowej, hiperglikemia z poziomem ketonów >0,6 i >3,0 mmol/l oraz dodatkowe koszty insuliny detemir podawanej dwa razy dziennie u 64% pacjentów).

Średni roczny koszt na pacjenta oszacowano na 235,16 GBP w przypadku stosowania insuliny degludec oraz 382,91 GBP w przypadku stosowania insuliny detemir. Zmiana leczenia z insuliny detemir na insulinę degludec związana jest zatem z rocznymi oszczędnościami na poziomie 147,75 GBP na pacjenta. Oszacowane oszczędności wynikały ze zmniejszenia częstości występowania hiperglikemii z ketozą oraz dawki insuliny bazowej podczas stosowania insuliny degludec. Oszczędności obserwowano w każdej analizowanej grupie wiekowej (122,63 GBP, 140,59 GBP i 172,50 GBP odpowiednio dla grup wiekowych 1-5, 6-11 i 12-17 lat). Scenariuszowa analiza wrażliwości wykazała stabilność wyników.

Zgodnie z wnioskami autorów analizy stosowanie insuliny degludec zapewnia znaczne roczne oszczędności budżetowe w porównaniu ze stosowaniem insuliny detemir u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 w Wielkiej Brytanii. Analiza kosztów-żyteczności pozwoliłaby na bardziej dokładną ocenę korzyści stosowania insuliny degludec niż przedstawiona analiza kosztów, jednak autorzy wskazują, że stosowanie insuliny degludec może pomóc świadczeniodawcom w maksymalizacji wyników zdrowotnych pomimo coraz bardziej rygorystycznych budżetów.

11.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w odniesieniu do analiz ekonomicznych, jeżeli analiza obejmuje oszacowania użyteczności stanów zdrowia, to musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.

Celem przeglądu systematycznego literatury była identyfikacja wartości użyteczności oraz określenie skumulowanego zysku lat życia w pełnym zdrowiu związanych ze stosowaniem insuliny degludec, insuliny detemir lub insuliny glargine.

Poszukiwano badań opublikowanych pełnotekstowo w języku polskim lub angielskim, w których podano wartości użyteczności lub skumulowany zysk lat życia w pełnym zdrowiu związane ze stosowaniem długodziałających analogów insuliny (insuliny degludec, insuliny detemir lub insuliny glargine) w leczeniu dzieci i młodzieży z cukrzycą.

W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowaną strategię dla systemu bazy danych MEDLINE (*PubMed*) (patrz aneks 16.2). Strategia została zaprojektowana iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

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

Elektroniczny system bazy danych został przeszukiwany z datą odcięcia 21.09.2020 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████).

Do systematycznego przeglądu piśmiennictwa włączono badania, jeśli spełniały następujące kryteria:

- dotyczyły populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą;
- określały użyteczności stanów zdrowia lub skumulowany zysk lat życia w pełnym zdrowiu związane ze stosowaniem insuliny degludec, insuliny detemir lub insuliny glargine;
- zostały opublikowane w formie pełnotekstowej, w języku polskim lub angielskim.

Kryteria wykluczenia:

- brak podanych wartości użyteczności/QALY dla insuliny degludec, insuliny detemir lub insuliny glargine w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą;
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 5 publikacji, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do niniejszej analizy włączono 1 badanie dotyczące użyteczności/QALY związanych ze stosowaniem długodziałających analogów insuliny: Blair 2019.⁹

Diagram wg QUOROM/PRISMA przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności/QALY związanych ze stosowaniem insuliny degludec, insuliny detemir lub insuliny glargine, a także listę publikacji włączonych i wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 16.2.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości QALY związane ze stosowaniem poszczególnych interwencji na podstawie włączonego do przeglądu badania.

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

Publikacja	Populacja	Porównanie	Źródło danych dt. użyteczności	Horizont czasowy	Zysk QALY	Zysk LYG
Blair 2019	Chorzy w wieku od 7 miesięcy do 15 lat z nowo zdiagnozowaną cukrzycą typu 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ insulina aspart (ciągły podskórny wlew) ▪ insulina aspart+insulina glargine/detemir (wielokrotne codzienne wstrzyknięcia) 	Badanie własne	1 rok	Insulina aspart 0,910 Insulina aspart+insulina glargine/detemir 0,916 Metoda pomiaru: <i>Health Utilities Index</i>	Brak danych

12 Wyniki

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki porównania insuliny degludec w populacji młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą.

12.1 Analiza podstawowa

12.1.1 Perspektywa NFZ

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

[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

[Redacted text block]

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

12.1.2 Perspektywa wspólna (NFZ i chorego)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

12.2 Analiza [Redacted]

12.2.1 Perspektywa NFZ

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

12.2.2 Perspektywa wspólna (NFZ i chorego)

[Redacted text]

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted Table]

12.3 Analiza progowa

Poniżej oszacowano cenę zbytu netto insuliny degludec, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania insuliny degludec a kosztem stosowania insuliny detemir/insuliny glargine jest równa zero.

Analizę progową dla danego opakowania insuliny degludec przeprowadzono przy uwzględnieniu 100% udziału w rynku tego opakowania. Z uwagi na testowanie w ramach wariantów 1A i 1B analizy wrażliwości średniej dobowej dawki insuliny bazowej, wyniki analizy progowej dla analizy podstawowej są tożsame z wynikami dla tych scenariuszy analizy wrażliwości.

12.3.1 Perspektywa NFZ

[Redacted Table]

[Redacted text block]

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

12.3.2 Perspektywa wspólna (NFZ i chorego)

[Redacted text block]

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

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

12.4 Oszacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych

12.4.1 Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię

Iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5, ust. 6 pkt. 1 Rozporządzenia) [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

12.4.2 Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną

Iloraz kosztu stosowania insuliny detemir i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów ją stosujących, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5, ust. 6 pkt. 2 Rozporządzenia)

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

12.4.3 Kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla technologii opcjonalnej

Kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik kosztów-użyteczności dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika kosztów-użyteczności dla technologii opcjonalnej przedstawiono poniżej.

Ze względu na przyjęcie konserwatywnego założenia, że porównywane technologie wykazują porównywalną skuteczność, kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla technologii opcjonalnej wymaga jedynie podania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w §5 ust. 3 rozporządzenia MZ, jest równa zero. Wynika to z faktu, że mianowniki współczynników, o których mowa w pkt 1 i 2 §5 ust. 6 rozporządzenia MZ są równe.

Kalkulację dla danego opakowania insuliny degludec przeprowadzono przy uwzględnieniu 100% udziału w rynku tego opakowania.

12.4.3.1 Perspektywa NFZ

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

12.4.3.2 Perspektywa wspólna (NFZ i chorego)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

13 Ograniczenia

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę kosztów stosowania insuliny degludec (Tresiba®) w następującym wskazaniu:

Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia; 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 oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

Analiza objęła populacje chorych, w których produkt Tresiba® nie jest obecnie refundowany, a więc populacje:

- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 1;
- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8%;
- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.

Należy zaznaczyć, że populacja młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 stanowi populację dodatkową, gdyż według *International Diabetes Federation* w populacjach pochodzenia europejskiego prawie wszystkie dzieci i młodzież z cukrzycą mają cukrzycę typu 1.¹ Również wytyczne *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD)* z 2018 r. wskazują, że cukrzyca typu 1 jest najczęstszą postacią cukrzycy u młodych ludzi, w szczególności w populacjach o pochodzeniu europejskim (>90% wszystkich przypadków cukrzycy).²

Mając na uwadze specyfikę leczenia młodzieży i dzieci z cukrzycą w Polsce, w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych, jako komparatory dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto **pozostałe długodziałające analogi insuliny: insulina detemir i insulina glargine**. Insulina detemir i insulina glargine refundowane są w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 w wieku od 2 lat, jednak w analizie przyjęto, że populacja dzieci w wieku od 1 roku do 2 lat z cukrzycą typu 1 kwalifikujących się do leczenia długodziałającymi analogami insuliny jest pomijalnie mała i w związku z tym nie wybrano dodatkowego komparatora w tej populacji chorych.

Za ograniczenie analizy może zostać uznane wykorzystanie jedynie danych kosztowych i przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów. Założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy insuliną degludec a insuliną detemir i insuliną glargine, oraz ocena wyłącznie kosztów obu terapii jest założeniem konserwatywnym analizy, biorąc pod uwagę wykazaną korzyść ze stosowania insuliny degludec w zakresie redukcji liczby zdarzeń hiperglikemii z ketozą w porównaniu ze stosowaniem insuliny detemir.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych, uznając, że pozostałe koszty związane z: rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych. Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości

zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym. Z uwagi na fakt, iż populacja dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 stanowi populację główną w niniejszej analizie średnie koszty nabycia substancji czynnych oszacowano przy uwzględnieniu dawkowania leków zgodnie z badaniem klinicznym BEGIN Young 1. W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie taką samą dawkę dobową insuliny bazowej dla insuliny degludec, detemir i glargine. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym analizowane leki stosowane są w różnych dawkach.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorcy. W analizie przyjęto 12 miesięczny horyzont czasowy.

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazania refundacyjnego insuliny degludec refundowanej obecnie w ramach istniejącej grupy limitowej 14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny o populację młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym) przy zachowaniu brzmienia wskazania i ograniczeń jak dla pozostałych długodziałających analogów insuliny (insulina detemir, insulina glargine). Wnioskowane w analizowanym wskazaniu ceny zbytu netto insuliny degludec wynoszą:

[REDACTED]

Koszt preparatów insuliny detemir i insuliny glargine dostępnych w ramach grupy limitowej 14.3 oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r.⁴ Uwzględniono jedynie preparaty refundowane w analizowanym wskazaniu.

[REDACTED]

Z uwagi na populację dzieci i młodzieży uwzględnioną w analizie, w ramach rozszerzenia wskazania insulina degludec nie będzie stosowana u chorych powyżej 75 roku życia i nie będzie przejmowała rynku długodziałających analogów insuliny finansowanych w ramach katalogu D (Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm.)). Stąd w analizie nie wykorzystano danych kosztowych publikowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia, na podstawie których jest możliwe oszacowanie średniej kwoty refundacji każdego z opakowań długodziałających analogów insuliny.

Średni koszt insuliny degludec i insuliny glargine w analizowanej populacji chorych oszacowano przy uwzględnieniu udziału IU poszczególnych opakowań zgodnie z najnowszymi danymi sprzedażowymi NFZ za okres styczeń-marzec 2020.¹⁹

W celu oszacowania ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych dla analizowanych opcji terapeutycznych, dane dotyczące skumulowanego zysku lat życia w pełnym zdrowiu związanego ze stosowaniem insuliny degludec, insuliny detemir i insuliny glargine przyjęto na podstawie publikacji Blair 2019. Ze względu na przyjęcie konserwatywnego założenia o braku istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy insuliną degludec, insuliną detemir i insuliną glargine w analizowanym wskazaniu, w szacunkach dotyczących ilorazu kosztu i efektu (patrz rozdz. 12.4) założono, że efekt w postaci QALY będzie taki sam dla wszystkich analizowanych leków. Założenie to jest podstawą przeprowadzonych szacunków minimalizacji kosztów, zatem analiza ilorazu kosztów i efektów jest spójna z analizami minimalizacji kosztów. Należy podkreślić, że dla przyjętych założeń iloraz kosztów i efektów jest zależny jedynie od kosztów terapii. Ze względu na założenie, że porównywane technologie wykazują brak istotnych różnic w wynikach zdrowotnych, kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników koszt/efekt dla technologii opcjonalnych, wymaga jedynie podania ceny zbytu netto insuliny degludec, przy której różnica kosztów insuliny degludec i insuliny detemir/insuliny glargine wynosi 0.

Ograniczenie analizy stanowi uwzględnienie średnich kosztów za IU poszczególnych substancji czynnych. Zastosowane podejście jest jednak uzasadnione ze względu na stosowanie przez chorych różnych dawek substancji czynnych (w zależności od reakcji pacjenta na leczenie), a także umożliwia bardziej przejrzyste porównanie kosztów stosowanych terapii.

Ograniczenie analizy stanowi brak odnalezienia analiz ekonomicznych dla insuliny degludec w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2. Należy zaznaczyć, że populacja dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 stanowi populację dodatkową niniejszej analizy, z uwagi na znacznie mniejszą skalę problemu zdrowotnego wskazywaną przez *International Diabetes Federation* i *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* oraz potwierdzoną ograniczoną liczbą dowodów naukowych z najwyższego stopnia wiarygodności dla wszystkich analizowanych długodziałających analogów insuliny (patrz *Analiza kliniczna*⁴).

14 Dyskusja

Wnioskowane wskazanie dla insuliny degludec jest następujące:

Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia; 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 oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

Analiza objęła populacje chorych, w których produkt Tresiba® nie jest obecnie refundowany, a więc populacje:

- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 1;
- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8%;
- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.

Należy zaznaczyć, że populacja młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 stanowi populację dodatkową, gdyż według *International Diabetes Federation* w populacjach pochodzenia europejskiego prawie wszystkie dzieci i młodzież z cukrzycą mają cukrzycę typu 1.¹ Również wytyczne *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD)* z 2018 r. wskazują, że cukrzyca typu 1 jest najczęstszą postacią cukrzycy u młodych ludzi, w szczególności w populacjach o pochodzeniu europejskim (>90% wszystkich przypadków cukrzycy).² Z kolei wg publikacji *Myśliwiec 2018*³⁰ cukrzyca typu 1 stanowi 98% przypadków cukrzycy w populacji pediatrycznej.

Mając na uwadze specyfikę leczenia młodzieży i dzieci z cukrzycą w Polsce, w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych, jako komparatory dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto **pozostałe długodziałające analogi insuliny: insulina detemir i insulina glargine.**

Na podstawie wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej przyjęto konserwatywne założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy insuliną degludec a insuliną detemir, a także, przy założeniu efektu klasy dla wszystkich aktualnie refundowanych długodziałających analogów insuliny, o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w leczeniu docelowej populacji chorych, w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Koszt preparatów insuliny degludec oszacowano w oparciu o dane Wnioskodawcy. Koszt preparatów insuliny detemir i insuliny glargine dostępnych w ramach grupy limitowej 14.3 oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r.³⁴ Średni koszt insuliny degludec i insuliny glargine w analizowanej populacji chorych oszacowano przy uwzględnieniu udziału IU poszczególnych opakowań zgodnie z najnowszymi danymi sprzedażowymi NFZ za okres styczeń-marzec 2020.¹³ Z uwagi na fakt, iż populacja dzieci

i młodzieży z cukrzycą typu 1 stanowi populację główną w niniejszej analizie średnie koszty nabycia substancji czynnych oszacowano przy uwzględnieniu dawkowania leków zgodnie z badaniem klinicznym BEGIN Young 1.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wniosek o rozszerzenie wskazania refundacyjnego insuliny degludec jest wynikiem potrzeby zgłaszanej przez klinicystów, przedstawicieli pacjentów oraz ich opiekunów, natomiast samo rozszerzenie wskazania refundacyjnego możliwe jest dzięki rozszerzeniu wskazania rejestracyjnego w 2014 roku o populację młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą niezależnie od jej typu, na podstawie wyników badania klinicznego BEGIN Young 1. Rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla insuliny degludec (Tresiba®) będzie stanowiło odpowiedź na potrzeby kliniczne i będzie służyć zachowaniu równej dostępności poszczególnych długodziałających analogów insuliny (insulina glargine, insulina detemir) dla populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą.

Odnaleziono jedno badanie, którego celem była ocena kosztów stosowania insuliny degludec w porównaniu do insuliny detemir w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 w Wielkiej Brytanii (badanie Thälange 2019b). W badaniu korzyść kliniczną ze stosowania insuliny degludec określono jako redukcja dawki insuliny bazowej oraz redukcja częstości występowania hiperglikemii z ketozą. Niniejsza analiza minimalizacji kosztów zakłada porównywalną skuteczność długodziałających analogów insuliny (insulina degludec, insulina detemir, insulina glargine), a tym samym konserwatywnie nie uwzględnia możliwych korzyści klinicznych występujących podczas stosowania insuliny degludec. Korzyści te uwzględniono w ramach analizy wrażliwości, która dla większości analizowanych wariantów [REDACTED]

[REDACTED]

15 Wnioski końcowe

W niniejszym opracowaniu przedstawiono analizę minimalizacji kosztów stosowania insuliny degludec (Tresiba®) w porównaniu z insuliną detemir i insuliną glargine w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wniosek o rozszerzenie wskazania refundacyjnego insuliny degludec jest wynikiem potrzeby zgłaszanej przez klinicystów, przedstawicieli pacjentów oraz ich opiekunów, natomiast samo rozszerzenie wskazania refundacyjnego możliwe jest dzięki rozszerzeniu wskazania rejestracyjnego w 2014 roku o populację młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą niezależnie od jej typu, na podstawie wyników badania klinicznego BEGIN Young 1.

Rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla insuliny degludec (Tresiba®) będzie stanowiło odpowiedź na potrzeby kliniczne i będzie służyć zachowaniu równej dostępności poszczególnych długodziałających analogów insuliny (insulina glargine, insulina detemir) dla populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą.

16 Aneks

16.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Poszukiwano innych analiz ekonomicznych lub raportów HTA zawierających wyniki analiz kosztowych dla insuliny degludec w leczeniu cukrzycy u młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami tj. insuliną detemir lub insuliną g argine.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*EMBASE.com*), *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.²¹

Wyszukiwania nie ograniczono do komparatora. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 21.09.2020 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████).

Odnaleziono jedno badanie, którego celem była ocena kosztów stosowania insuliny degludec w porównaniu do insuliny detemir w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 w Wielkiej Brytanii (badanie Thalange 2019b).

Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla insuliny degludec w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 21.09.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh]	238 602
#2	Cost allocation [mh]	2 006
#3	Cost-benefit analysis [mh]	81 824
#4	Cost control [mh]	33 207
#5	Cost savings [mh]	11 914
#6	Cost of illness [mh]	27 521
#7	Cost sharing [mh]	4 504
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	238 602
#9	"insulin degludec" [Supplementary Concept]	310
#10	degludec	651
#11	Tresiba	597
#12	#9 OR #10 OR #11	655
#13	child* OR schoolchild* OR „school child*” OR minors OR kids OR adolescent* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR pediatrics [mh] OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric*	4 468 902
#14	#8 AND #12 AND #13	1

Tab. 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla insuliny degludec w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 21.09.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	84 625
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	152 900
#3	'Cost of illness'/exp	19 158
#4	'Cost control'/exp	68 668
#5	'Cost minimization analysis'/exp	3 520
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	297 973
#7	'degludec'/exp OR 'degludec'	1 975
#8	tresiba	172
#9	#7 OR #8	1 985
#10	'child'/exp OR 'children'/exp OR child* OR schoolchild* OR 'school child*' OR minors OR kids OR 'adolescent'/exp OR 'adolescents'/exp OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR 'pediatrics'/exp OR 'pediatric'/exp OR pediatric* OR paediatric* OR paediatric*	5 273 760
#11	#6 AND #10	8

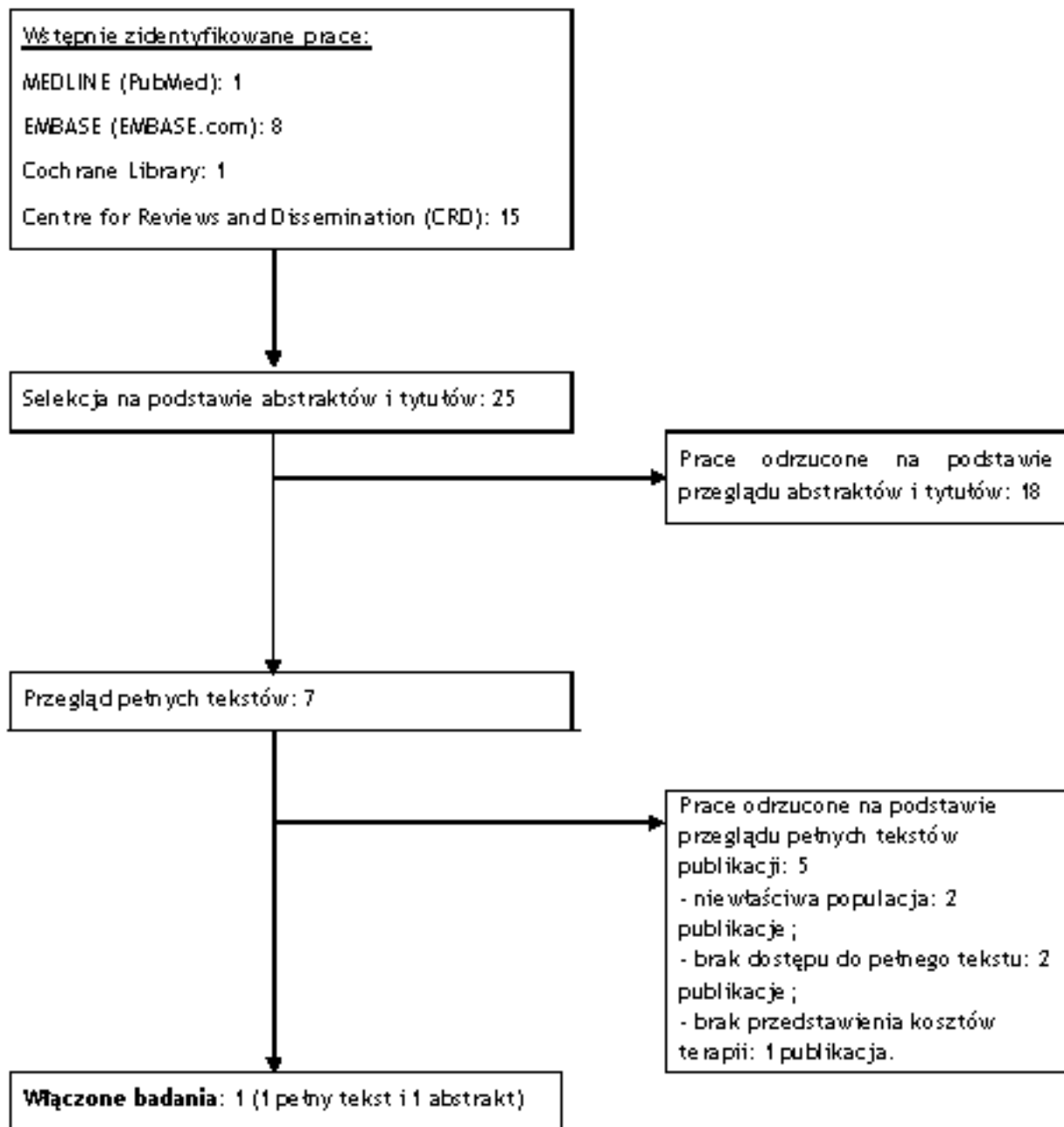
Tab. 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla insuliny degludec w systemie bazy *The Cochrane Library*; dane na dzień 21.09.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor [Costs and cost analysis] explode all trees	10 408
#2	MeSH descriptor [Cost-benefit analysis] explode all trees	6 898
#3	MeSH descriptor [Cost control] explode all trees	578
#4	MeSH descriptor [Cost savings] explode all trees	424
#5	MeSH descriptor [Cost of illness] explode all trees	808
#6	MeSH descriptor [Cost sharing] explode all trees	36
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	10 408
#8	degludec	916
#9	Tresiba	34
#10	#8 OR #9	922
#11	child* OR schoolchild* OR „school child*” OR minors OR kids OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR pediatric* OR paediatric* OR paediatric*	278 857
#12	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	55 220
#13	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	102 796
#14	MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees	669
#15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	278 873
#16	#7 AND #10 AND #15	1

Tab. 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla insuliny degludec w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 21.09.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	(degludec) OR (Tresiba)	15

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla insuliny degludec (diagram QUOROM/PRISMA).



Tab. 53. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Thalange 2019b	Thalange N, Gundgaard J, Parekh W, Tutkunkardas D. Cost analysis of insulin degludec in comparison with insulin detemir in treatment of children and adolescents with type 1 diabetes in the UK. <i>BMJ Open Diabetes Res Care</i> . 2019;7(1):e000664. Published 2019 Sep 3. doi:10.1136/bmjdr-2019-000664
		Thalange N., Håkan-Bloch J., Parekh W. Cost analysis of insulin degludec (IDeg) in comparison with insulin detemir (IDet) in treatment of children and adolescents with type 1 diabetes (T1D) in the UK. <i>Pediatric Diabetes</i> 2017 18 Supplement 25 (85-86).

Tab. 54. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	National Horizon Scanning Centre (NHSC). Insulin degludec for type 1 diabetes mellitus. 2011. http://www.nhsc-healthhorizons.org.uk/topics/insulin-degludec-for-type-1-diabetes-mellitus/	Brak dostępu do pełnego tekstu
2	National Horizon Scanning Centre (NHSC). Insulin degludec for type 2 diabetes mellitus. 2011. http://www.nhsc-healthhorizons.org.uk/topics/insulin-degludec-for-type-2-diabetes-mellitus/	Brak dostępu do pełnego tekstu
3	Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte -Nr. 306. Auftrag: Version: Stand: A15-101.028.05.2015.	Brak przedstawienia kosztów terapii
4	Evans M, Wolden M, Gundgaard J, Chubb B, Christensen T. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine for patients with type 2 diabetes treated with basal insulin - from the UK health care cost perspective. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2014;16(4):366-375. doi:10.1111/dom.12250.	Nie właściwa populacja
5	Ericsson Å, Pollock RF, Hunt B, Valentine WJ. Evaluation of the cost-utility of insulin degludec vs insulin glargine in Sweden. <i>J Med Econ</i> . 2013;16(12):1442-1452. doi:10.3111/13696998.2013.852099	Nie właściwa populacja

16.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Celem przeglądu systematycznego literatury była identyfikacja wartości użyteczności oraz określenie skumulowanego zysku lat życia w pełnym zdrowiu związanych ze stosowaniem insuliny degludec, insuliny detemir lub insuliny glargine.

Poszukiwano badań opublikowanych pełnotekstowo w języku polskim lub angielskim, w których podano wartości użyteczności lub skumulowany zysk lat życia w pełnym zdrowiu związane ze stosowaniem długodziałających analogów insuliny (insuliny degludec, insuliny detemir lub insuliny glargine) w leczeniu dzieci i młodzieży z cukrzycą.

W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowaną strategię dla systemu bazy danych MEDLINE (*PubMed*) (patrz poniższa tabela). Strategia została zaprojektowana iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

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

Elektroniczny system bazy danych został przeszukiwany z datą odcięcia 21.09.2020 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■■■■■).

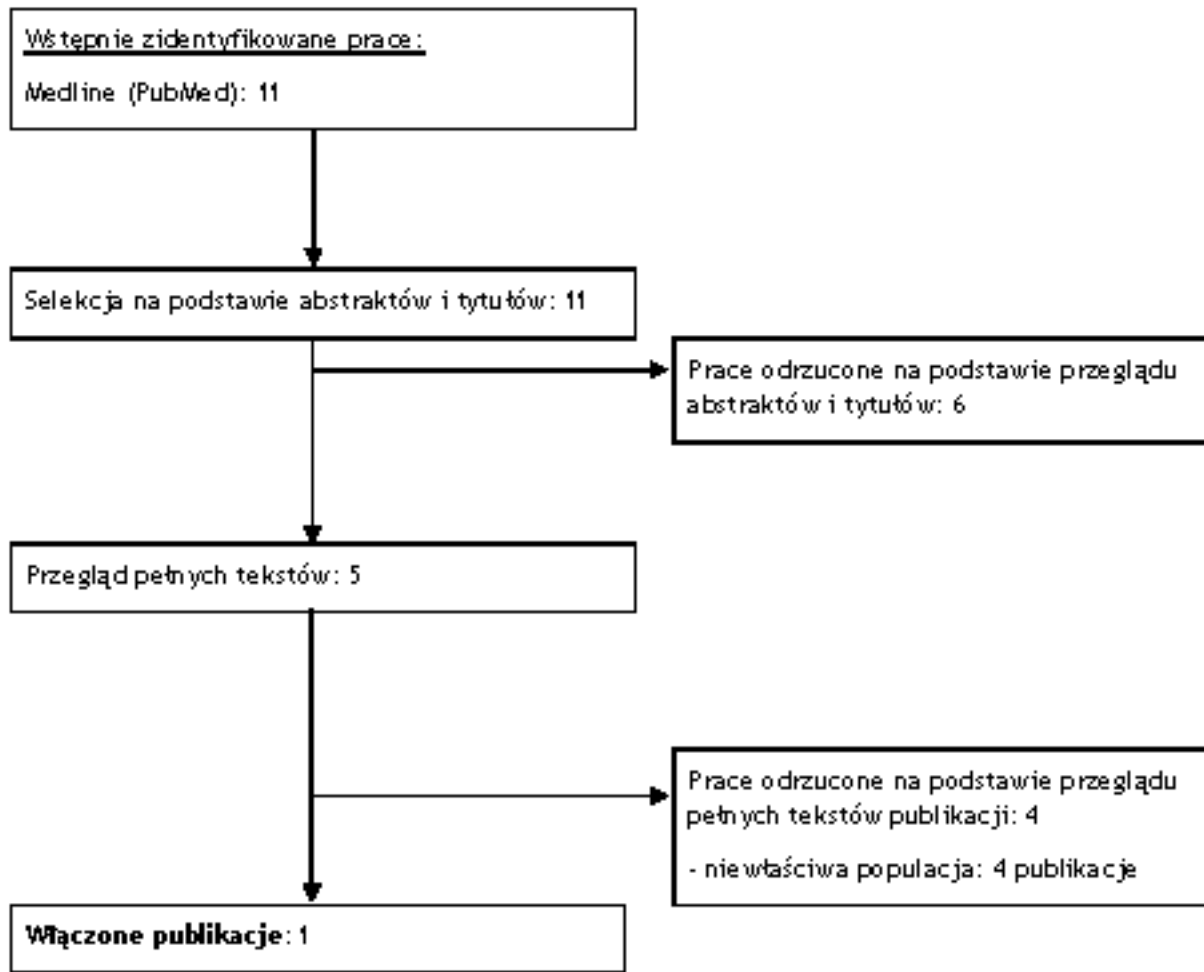
W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 publikację dotyczącą użyteczności stanów zdrowia spełniających kryteria niniejszego przeglądu.

Tab. 55. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*); dane na dzień 21.09.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	"insulin degludec" [Supplementary Concept]	310
#2	degludec	651
#3	Tresiba	597
#4	#1 OR #2 OR #3	655
#5	"insulin glargine" [Supplementary Concept]	1 856
#6	glargine	3 016
#7	#5 OR #6	3 016
#8	"insulin detemir" [Supplementary Concept]	548
#9	detemir	1 020
#10	#8 OR #9	1 020
#11	"insulin, long acting"[MeSH Terms]	4 035
#12	long acting insulin analogues	3 015
#13	#11 OR #12	5 252
#14	#4 OR #7 OR #10 OR #13	6 364
#15	utility [TIAB] OR disutility [TIAB] OR EQ5D [TIAB] OR SF36 [TIAB] OR QALY [TIAB]	236 707
#16	#14 AND #15	166

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#17	child* OR schoolchild* OR „school child*” OR minors OR kids OR adolescent* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR pediatrics [mh] OR pediatric* OR paediatric* OR paediatric*	4 468 902
#18	#16 AND #17	11

Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA).



Tab. 56. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Blair 2019	Blair JC, McKay A, Ridyard C, Thornborough K, Bedson E, Peak M, Didi M, Annan F, Gregory JW, Hughes DA, Gamble C; SCIPi investigators. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injection regimens in children and young people at diagnosis of type 1 diabetes: pragmatic randomised controlled trial and economic evaluation. <i>BMJ</i> . 2019 Apr 3;365:11226. doi: 10.1136/bmj.11226.

Tab. 57. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Brown S, Al Hamameh YN, Tsuyuki RT, Nehme K, Sauriol L. Economic analysis of insulin initiation by pharmacists in a Canadian setting: The RxING study. <i>Can Pharm J (Ott)</i> . 2016 May;149(3):130-7.	Niewłaściwa populacja
2	Tunis SL, Minshall ME, Conner C, McCormick JL, Kapor J, Yale JF, Groleau D. Cost-effectiveness of insulin detemir compared to NPH insulin for type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Canadian payer setting: modeling analysis. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2009 May;25(5):1273-84.	Niewłaściwa populacja
3	Gschwend MH, Aagren M, Valentine WJ. Cost-effectiveness of insulin detemir compared with neutral protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a basal-bolus regimen in five European countries. <i>J Med Econ</i> . 2009 Jun;12(2):114-23.	Niewłaściwa populacja
4	Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Smith I, Wittrop-Jensen KU. Cost-effectiveness of detemir-based basal/bolus therapy versus NPH-based basal/bolus therapy for type 1 diabetes in a UK setting: an economic analysis based on meta-analysis results of four clinical trials. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2004 Nov;20(11):1729-46.	Niewłaściwa populacja

16.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ¹¹

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	12	tak
	b) analizę wrażliwości,	12	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	11.1 i 16.1	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	12.4	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	12.4	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	12.4	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	-	nie dotyczy
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	-	nie dotyczy
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	-	nie dotyczy
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	1.1	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	1.1	tak
dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony	
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	12	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	12.3	tak
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a i), pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia,	12.4	tak
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	12.4	tak
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt. 14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	12.4	tak
7	Czy jeżeli i horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	9	nie dotyczy
8	Czy jeżeli i wartość i obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	11.2, 16.2	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności i wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	10.2	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	10.2	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	12	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	12.1.1, 12.2.1, 12.3.1, 12.4	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	12.1.2, 12.2.2, 12.3.2, 12.4	tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	8	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności ilizby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	16.1, 16.2	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiające jednoznaczny identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak

Spis rysunków

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla insuliny degludec (diagram QUOROM/PRISMA).	62
Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA).	66

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	9
Tab. 2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa - insulina degludec vs insulina detemir - zestawienie wyników badania BEGIN Young 1.....	11
Tab. 3. Porównanie wskaźników refundacyjnych insuliny detemir i insuliny glargine z wnioskowanym wskazaniem insuliny degludec.....	14
.....	14
.....	15
.....	22
.....	23
.....	23
Tab. 9. Ceny insuliny detemir.....	24
Tab. 10. Średni koszt insuliny detemir za IU.....	24
Tab. 11. Ceny insuliny glargine.....	24
Tab. 12. Średni koszt insuliny glargine za IU.....	25
Tab. 13. Dane z badania BEGIN Young 1 - dawkowanie insuliny bazowej i masa ciała chorych.....	25
Tab. 14. Liczby zdarzeń hiperglikemii z ketozą na podstawie wyników badania BEGIN Young 1. ⁶	26
Tab. 15. Koszt hospitalizacji z powodu hiperglikemii z ketozą przyjęty w analizie wrażliwości.....	26
Tab. 16. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy minimalizacji kosztów (wartości zmienionych parametrów i źródła).....	28
Tab. 17. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.....	31
Tab. 18. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.....	36
.....	37
.....	37
.....	38
.....	38
.....	38
.....	39
.....	39
.....	39

[REDACTED]	40
[REDACTED]	40
[REDACTED]	40
[REDACTED]	41
[REDACTED]	42
[REDACTED]	42
[REDACTED]	43
[REDACTED]	43
[REDACTED]	44
[REDACTED]	44
[REDACTED]	44
[REDACTED]	45
[REDACTED]	45
[REDACTED]	46
[REDACTED]	47
[REDACTED]	49
[REDACTED]	49
[REDACTED]	50
[REDACTED]	50
[REDACTED]	51

[REDACTED]	51
[REDACTED]	51
Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla insuliny degludec w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 21.09.2020 r.	59
Tab. 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla insuliny degludec w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 21.09.2020 r.	60
Tab. 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla insuliny degludec w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 21.09.2020 r.	60
Tab. 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla insuliny degludec w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 21.09.2020 r.	61
Tab. 53. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	63
Tab. 54. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	63
Tab. 55. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 21.09.2020 r.	64
Tab. 56. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. .	67
Tab. 57. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. .	67

Piśmiennictwo

- ¹ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, Ninth edition 2019. <https://diabetesatlas.org/en/resources/> [dostęp: 27.08.2020 r.].
- ² Mayer-Davies E. J., Khkoska A. R., Jefferies C., SPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents, *Pediatric Diabetes* October, 2018; 19 (Suppl. 27): 7-19.
- ³ [redacted] Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2020.
- ⁴ [redacted] Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza kliniczna. Warszawa, 2020.
- ⁵ Holmes R. S., Crabtree E., McDonagh M. S., Comparative effectiveness and harms of long-acting insulins for type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2019; 21(4):984-992.
- ⁶ Thalange N, Deeb L, Klingensmith G, et al. The rate of hyperglycemia and ketosis with insulin degludec-based treatment compared with insulin detemir in pediatric patients with type 1 diabetes: An analysis of data from two randomized trials. *Pediatr Diabetes.* 2019; 20(3):314-320.
- ⁷ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-24-sierpnia-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2020-r> [dostęp 31.08.2020 r.]
- ⁸ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- ⁹ Tresiba EPAR. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tresiba> [dostęp 09.09.2020 r.]
- ¹⁰ Thalange N, Deeb L, Lotova V, et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2015; 16 (3): 164-176.
- ¹¹ 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> [dostęp 18.06.2020 r.]
- ¹² Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016 http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf [dostęp 18.06.2020 r.]
- ¹³ Narodowy Fundusz Zdrowia. Uchwała Nr 6/2020/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 września 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za I kwartał 2020 r. Dane za styczeń-marzec 2020 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62020iv-6536.html> [dostęp 17.09.2020 r.]
- ¹⁴ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-24-sierpnia-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2020-r>

sierpnia-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2020-r [dostęp 17.09.2020 r.]

¹³ Vora J, Christensen T, Rana A, Bain SC. Insulin degludec versus insulin glargine in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of endpoints in phase 3a trials. *Diabetes Ther.* 2014 Dec;5(2):435-46.

¹⁴ Thalange N, Gundgaard J, Parekh W, Tutkunkardas D. Cost analysis of insulin degludec in comparison with insulin detemir in treatment of children and adolescents with type 1 diabetes in the UK. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019;7(1):e000664. Published 2019 Sep 3. doi:10.1136/bmjdic-2019-000664

¹⁵ Thalange N, Aldhouse NVJ, Kitchen H, Howard D, Tutkunkardas D, Håkan-Bloch J. Healthcare Resource Utilization and Costs Associated with Ketosis Events in Pediatric and Adult Patients with Type 1 Diabetes Mellitus in the UK. *Diabetes Ther.* 2017 Oct;8(5):1065-1078.

¹⁶ Zarządzenie Nr 97/2020/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-97-2020dsoz,7200.html> [dostęp 30.09.2020 r.]

¹⁷ Blair JC, McKay A, Ridyard C, Thornborough K, Bedson E, Peak M, Didi M, Annan F, Gregory JW, Hughes DA, Gamble C; SCIP1 investigators. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injection regimens in children and young people at diagnosis of type 1 diabetes: pragmatic randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ.* 2019 Apr 3;365:l1226. doi:10.1136/bmj.l1226.

¹⁸ Myśliwiec A., Jarosz-Chobot P., Myśliwiec M, et al., Accessibility to personal insulin pumps among children with diabetes mellitus in Poland in 2014, *Clin Diabetol* 2018; 7, 4: 175-181.

¹⁹ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <https://www.sign.ac.uk/search-filters> [dostęp 18.09.2020 r.]