

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy

Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań

Warszawa, 2021

Autorzy

[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 |
| 1 Uwaga nr 1..... | 3 |
| 2 Uwaga nr 2 | 7 |
| 3 Uwaga nr 3 | 8 |
| 4 Uwaga nr 4 | 9 |
| 5 Uwaga nr 5 | 11 |
| 6 Uwaga nr 6 | 14 |
| 7 Uwaga nr 7 | 15 |
| 8 Uwaga nr 8 | 16 |
| 9 Uwaga nr 9 | 20 |
| 10 Komentarz 1..... | 21 |
| 11 Komentarz 2 | 22 |
| Spis tabel | 23 |
| Bibliografia | 24 |

1 Uwaga nr 1

Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).

- W analizach wnioskodawcy nie uwzględniono informacji z poniżej cytowanych wytycznych klinicznych z 2017 r.: Sundberg F., Sundberg F., Weissberg-Benchell J., ORCID: <http://>, Smart, C.E., and ORCID: <http://>. 2017. Managing Diabetes in preschool children. *Pediatric Diabetes*, 18(7): 499-517.

Poniżej przedstawiono zalecenia ISPAD (*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*) z 2017 r.

Zalecenia dotyczące leczenia cukrzycy u dzieci w wieku przedszkolnym:⁴

- Zaleca się, aby docelowa wartość HbA1c dla wszystkich dzieci z cukrzycą typu 1, w tym dzieci w wieku przedszkolnym, wynosiła <7,5% (<58 mmol/mol) (B).
- Cel ten został wybrany w celu zminimalizowania hiperglikemii, ciężkiej hipoglikemii, nieświadomości hipoglikemii i zmniejszenia prawdopodobieństwa rozwoju powikłań odległych (B).
- Należy stosować intensywną insulinoterapię, tj. możliwie najbliższą fizjologicznej substytucji insuliny, dawkami insuliny przedposiłkowej i insuliną bazową, z częstym monitorowaniem stężenia glukozy i schematami leczenia dostosowanymi do posiłków. (C).
- Leczenie pompą insulinową jest preferowaną metodą podawania insuliny u małych dzieci (w wieku <7 lat) z cukrzycą typu 1 (E). Jeśli terapia pompą nie jest dostępna, od początku rozpoznania cukrzycy (E) należy stosować wielokrotne wstrzyknięcia w ciągu dnia (MDI).
- W przypadku dzieci w wieku przedszkolnym stosujących intensywną insulinoterapię, przedposiłkowe podanie insuliny w bolusie stosowane w celu korekty wysokiego poziomu glukozy we krwi przynajmniej przez część posiłku, jest preferowane wobec podania całej dawki w trakcie lub po posiłku (C).
- Liczenie węglowodanów najlepiej rozpocząć od momentu rozpoznania cukrzycy (E).
- Niskie dawki insuliny u dzieci w wieku przedszkolnym mogą wymagać rozcieńczenia insuliny w celu precyzyjnego dawkowania (E).
- Strzykawki z oznaczeniem ½ jednostki i wstrzykiwacze z przyrostem dawki wynoszącym co najmniej ½ jednostki powinny być używane w celu ułatwienia dokładniejszego dawkowania insuliny, w przypadku gdy nie jest stosowana pompa (lub jako zapasowe rozwiązanie do użycia pompy) (E).
- Ciągłe monitorowanie glikemii (CGM) może być pomocne w dostosowywaniu dawek insuliny (E). Niektóre urządzenia CGM są zatwierdzone do takiego zastosowania. Jeśli CGM nie jest dostępne, zwykle potrzeba 7-10 oznaczeń stężenia glukozy w osoczu dziennie, aby uzyskać zadowalającą kontrolę glikemii (E).

- Miejsca wstrzyknięć, infuzji i CGM powinny być odpowiednio przygotowane i regularnie zmieniane, aby zmniejszyć prawdopodobieństwo lipohipertrofii, bliznowacenia, infekcji, wysypki, odczynu skórniego i wysuszenia skóry (E).
- Miejsca wstrzyknięć, infuzji i CGM powinny być kontrolowane przez członków zespołu diabetologicznego podczas każdej wizyty w klinice w celu wykrycia i leczenia wszelkich problemów skórnych, takich jak reakcje skórne, przerost tkanki tłuszczowej lub hipotrofia lipidowa (E).
- Stosowanie pomp i CGM jest często ograniczone reakcjami skóry. Do przygotowania miejsca na kilka dni przed założeniem można użyć środka nawilżającego skórę zatrzymującego wodę. W leczeniu reakcji skórnych i świądu po usunięciu urządzenia można zastosować miejscowo kortyzon (grupa I lub II) (E).
- Interwencje związane ze stylem życia, mające na celu zmniejszenie ryzyka późniejszych chorób układu krążenia u dzieci z cukrzycą typu 1, są potrzebne i powinny być skierowane do całej rodziny, a nie tylko do dziecka z cukrzycą typu 1 (C).
- Posiłki rodzinne i trwałe ograniczenie nawyków przejadania się są ważne dla zapewnienia jakości diety i optymalizacji kontroli glikemii u dzieci w wieku przedszkolnym (C).
- Edukacja diabetologiczna powinna być zapewniona personelowi przedszkoli i szkół, do których uczęszczają dzieci z cukrzycą typu 1, aby zapewnić równy i bezpieczny udział we wszystkich zajęciach przedszkolnych/szkolnych (E).
- Optymalna kontrola glikemii, obejmująca minimalizację zarówno hipo-, jak i hiperglikemii, zapewni dziecku najlepszą możliwość koncentracji, uczenia się i uczestnictwa w zajęciach w przedszkolu i szkole (C).
- U wszystkich dzieci z cukrzycą typu 1 należy monitorować masę ciała, wzrost (lub długość, jeśli <18 miesięcy) i BMI SDS (lub percentyle) na wykresach wzrostu (E).

Wytyczne dotyczące leczenia insuliną dzieci w wieku przedszkolnym są zasadniczo podobne do wytycznych dla starszych dzieci i młodzieży, ale należy wziąć pod uwagę ograniczenia wiekowe. Na całym świecie większość dzieci w wieku przedszkolnym chorych na cukrzycę stosuje zastrzyki z insuliny w celu leczenia cukrzycy. Chociaż w przypadku wielu z tych dzieci należałoby rozważyć użycie pompy insulinowej, w wielu ośrodkach terapię iniekcyjną stosuje się w następujących przypadkach: we wczesnym etapie przebiegu choroby w okresie remisji; u dzieci, u których nie powiodło się leczenie przy użyciu pompy insulinowej lub u których wystąpiły reakcje skórne; oraz w miejscach o ograniczonych zasobach, gdzie pompy insulinowe są niedostępne.

- *W analizach wnioskodawcy powołano się na Obwieszenie 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., natomiast na dzień złożenia wniosku aktualne było nowe Obwieszczenie MZ (z dnia 21.10.2020 r.).*

Analizy zostały przeprowadzone na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia aktualnego na dzień złożenia wniosku, a więc Obwieszczenia z dnia 24 sierpnia 2020 r. aktualnego na wrzesień-październik 2020 r.² (patrz poniższa tabela).

Tab. 1. Ceny uwzględnionych w analizach preparatów insulín degludec, glargine i detemir na podstawie Obwieszczenia na wrzesień-październik 2020.²

| Opakowanie | UCZ, PLN* | CHB PLN** | CD, PLN | Poziom odpłatności | WLF, PLN | WR, PLN | WDS, PLN |
|---|-----------|-----------|---------|--------------------|----------|---------|----------|
| Tresiba® Penfill®, 100 j./ml, 5 wkł. po 3 ml (Penfill) | 186,84 | 196,18 | 211,84 | 30% | 152,97 | 107,08 | 104,76 |
| Tresiba® FlexTouch®, 200 j./ml, 3 wstrzykiwacze po 3 ml | 224,21 | 235,42 | 252,21 | 30% | 183,56 | 128,49 | 123,72 |
| Levemir®, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml | 191,16 | 200,72 | 216,38 | 30% | 152,97 | 107,08 | 109,3 |
| 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 (wstrzykiwacz SoloStar) | 171,72 | 180,31 | 195,97 | 30% | 152,97 | 107,08 | 88,89 |

* VAT 8%; ** marża hurtowa 5%; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD - cena detaliczna; WLF - wysokość limitu finansowania; WR - wysokość refundacji; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

W kolejnym obwieszczeniu zmieniła się jedynie urzędowa cena zbytu insuliny detemir z 191,16 PLN na 186,84 PLN. Ceny pozostałych leków, jak również preparat wyznaczający podstawę limitu w grupie pozostały bez zmian.³

W związku z powyższym uwzględnienie Obwieszczenia Ministra Zdrowia aktualnego na listopad-grudzień 2020 nie zmieni oszacowań analiz z perspektywy NFZ (identyczne wysokości limitów finansowania poszczególnych preparatów). Zmieni się jedynie dopłata

pacjenta do opakowania insuliny detemir z 109,30 PLN na 104,76 PLN. Roczny koszt stosowania insuliny detemir dla pojedynczego chorego zmniejszy się zatem o 17,81 PLN (z 428,84 PLN na 411,02 PLN). Należy zaznaczyć, że udział preparatu insuliny detemir w rynku leków analizowanych w ramach scenariusza istniejącego analizy wpływu na budżet wynosi jedynie ok. 12%, a zatem przyjęcie kosztów leków na podstawie Obwieszczenia aktualnego na listopad-grudzień 2020

Tab. 2. Porównanie wyników analiz podstawowych analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej i chorego.

| Obwieszczenie wrzesień- październik 2020 | | Obwieszczenie listo pa d- grudzień 2020 | | Zmiana, % | |
|---|--------|--|--------|-----------|--------|
| I rok | II rok | I rok | II rok | I rok | II rok |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

Z uwagi na brak zmian wyników analiz z perspektywy NFZ oraz jedynie niewielkie zmiany w zakresie wyników z perspektywy wspólnej i pacjenta nie przeprowadzono aktualizacji wszystkich wyników zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia aktualnym na listopad-grudzień 2020.

2 Uwaga nr 2

Analizy wnioskodawcy nie uwzględniają populacji z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO), tym samym w odniesieniu do tego wskazania nie przedstawiono wyników analizy klinicznej, analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet (§ 4, § 5 i § 6 Rozporządzenia).

Insulina degludec (Tresiba®) jest obecnie refundowana 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).

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazania refundacyjnego do:

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.

Analiza nie obejmuje rozszerzenia wskazania refundacyjnego o populację chorych z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO), a zatem nie zostały w niej przedstawione dane dotyczące tej populacji.

3 Uwaga nr 3

Przegląd systematyczny wnioskodawcy nie spełnia kryteriów dotyczących porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną oraz wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4 ust. 3 pkt 1 i 2 Rozporządzenia). Należy zwrócić uwagę, iż w analizach wnioskodawcy jako komparatory dla wnioskowanej technologii lekowej wskazano długodziałające analogi insuliny: insulinę detemir i insulinę glargine, które aktualnie są w Polsce finansowane ze środków publicznych w populacji pediatrycznej od 2 r.ż. W związku z tym nie wskazano komparatora dla populacji pediatrycznej w wieku od 1 do 2 r.ż.

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* (IDF) w populacjach pochodzenia europejskiego prawie wszystkie dzieci i młodzież z cukrzycą mają cukrzycę typu 1.⁴ Również wytyczne ISPAD z 2018 r.⁵ wskazują, że cukrzyca typu 1 jest najczęstszą postacią cukrzycy u dzieci i młodzieży, w szczególności w populacjach o pochodzeniu europejskim (>90% wszystkich przypadków cukrzycy). Z kolei wg publikacji *Mysłiwiec 2018*⁶ 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**. 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.

Pomimo, iż cukrzycę typu 1 można zdiagnozować w każdym wieku, nawet u noworodka, to większość przypadków diagnozuje się po 5 roku życia, natomiast średnia wieku w momencie diagnozy wynosi 13 lat.^{7,8} Szacuje się, że jedynie ok. 4% dzieci z cukrzycą typu 1 ma mniej niż 2 lata w czasie diagnozy.⁹

4 Uwaga nr 4

Przegląd analizy klinicznej nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań do przeglądu (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Odnaleziono badanie dotyczące skuteczności praktycznej spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy i niewłączone do tego przeglądu:

- Kochar I.S., et al.: *Real-world efficacy and safety of insulin degludec with mealtime rapid-acting insulin in type 1 diabetes in Indian pediatric population. International Journal of Pediatric Endocrinology, 2018(1): no. ;*

Badanie Kochar 2018¹⁰ zostało włączone do przeglądu w ramach badań oceniających efektywność praktyczną insuliny degludec.

Opis badania Kochar 2018 przedstawiono poniżej.

Badanie **Kochar 2018** to nierandomizowane, otwarte badanie retrospektywne. Do badania włączono dzieci i młodzież z cukrzycą typu 1, którzy stosowali długodziałającą insulinę degludec w połączeniu z szybkodziałającą insuliną przez co najmniej 26 tygodni i prowadzili dziennik monitorowania poziomu glukozy we krwi z co najmniej trzema pomiarami SMBG dziennie.

Spośród 189 chorych z cukrzycą typu 1 leczonych w schemacie basal-bolus (insulina bazowa + bolus), kryteria włączenia do badania spełniło 30 chorych, w tym 20 chorych, którzy stosowali uprzednio insulinę glargine i 10 chorych nieleczonych wcześniej insuliną. Dane dla chorych włączonych do badania zostały zebrane w sposób retrospektywny miesiąc po diagnozie. Charakterystykę chorych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 3. Charakterystyka chorych w badaniu Kochar 2018.

| Charakterystyka | DEG (N=30) |
|---|---------------------------|
| Płeć żeńska/męska, n (%) | 13/17 |
| Wiek, lata | 9,23 (3,942) |
| Masa ciała, kg | 30,11 (13,161) |
| Wzrost, cm | 130,09 (18,906) |
| BM, kg/m ² | 16,99 (3,364) |
| HbA1c, % | 9,65 (1,998) |
| FPG, mg/dl | 156,93 (42,373) |
| Dawka insuliny bazowej/posiłkowej, U/kg/dzień | 0,42 (0,134)/0,49 (0,208) |

Po 26 tygodniach leczenia insuliną degludec obserwowano istotny statystycznie spadek poziomu HbA1c i FPG w porównaniu do wartości wyjściowych (HbA1c: z $9,65 \pm 1,998\%$ na $8,60 \pm 1,631\%$, $p < 0,0014$; FPG: z $156,93 \pm 42,373$ mg/dl na $109,37 \pm 28,531$ mg/dl, $p = 0,000004$). Istotny statystycznie spadek poziomu HbA1c i FPG obserwowano zarówno u chorych stosujących wcześniej insulinę glargine, jak i u chorych nieleczonych wcześniej insuliną.

Dawka insuliny bazowej była znacznie wyższa (zmiana z $0,42 \pm 0,134$ na $0,46 \pm 0,139$ U/kg/dzień, $p = 0,04219$), a insuliny posiłkowej znacznie niższa (zmiana z $0,49 \pm 0,208$ na $0,35$

$\pm 0,155$ U/kg/dzień, $p=0,00032$) po 26 tygodniach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych.

U 5 (16,7%) chorych wystąpiła co najmniej jedna objawowa hipoglikemia, a u 13 (43,3%) chorych co najmniej jedna hiperglikemia. Jeden (3,33%) chory, który był leczony insuliną od 5 lat miał lipodystrofię, a u 3 (10%) chorych wystąpiły reakcje w miejscu podania. Nie raportowano żadnych innych zdarzeń niepożądanych. U żadnego chorego nie wystąpiła ciężka hipoglikemia czy cukrzycowa kwasica ketonowa po leczeniu insuliną degludec.

Podsumowując, wyniki badania wskazują na redukcję glikemii po 26 tygodniach leczenia insuliną degludec u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1. Autorzy badania Kochar 2018 wskazują również, iż prowadzenie insulinoterapii w schemacie *basal-bolus*, z zastosowaniem insuliny degludec jako insuliny bazowej pomaga w uzyskaniu odpowiedniej kontroli glikemii bez lub z minimalnymi epizodami hipoglikemii, co wynika prawdopodobnie z mniejszej zmienności i stabilności efektu obniżania poziomu glukozy.

5 Uwaga nr 5

Przegląd systematyczny badań pierwotnych w Analizie Klinicznej wnioskodawcy nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia). W ramach AKL wnioskodawca nie przedstawił charakterystyki badania Hathout 2003 w zakresie: kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. b Rozporządzenia), opisu procedury przypisania osób badanych do technologii (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. c Rozporządzenia), charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. e Rozporządzenia), wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia), informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. g Rozporządzenia) oraz wskazania źródeł finansowania badania (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. h Rozporządzenia).

W ramach przeglądu systematycznego 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 komparatorami w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2.

W związku z tym przeprowadzono przegląd systematyczny, w którym poszukiwano badań pierwotnych dotyczących stosowania długodziałających analogów insuliny stanowiących komparatory dla insuliny degludec w niniejszej analizie, tj. insuliny glargine i insuliny detemir, dedykowanych populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą typu 2.

W ramach przeprowadzonego przeglądu dla insuliny glargine i insuliny detemir zidentyfikowano dodatkowo:

- 1 badanie dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania insuliny detemir w populacji chorych w wieku 10-17 lat z cukrzycą typu 2 (badanie iDEAt2¹¹).
- 1 badanie dotyczące efektywności praktycznej dla insuliny glargine w populacji pediatrycznej z cukrzycą typu 1 i typu 2 (badanie Hathout 2003¹²).

Poniżej przedstawiono charakterystykę badania Hathout 2003 w zakresie:

- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
 - wskazania źródeł finansowania badania.
-

Badanie **Hathout 2003** to badanie retrospektywne, którego celem było określenie wpływu insuliny glargine na kontrolę glikemii w populacji pediatrycznej chorych z cukrzycą typu 1 i typu 2.

Do badania włączono chorych spełniających kryteria włączenia do badania:

- wiek poniżej 21 lat,
- cukrzyca typu 1 lub typu 2,
- przyjmowanie insuliny (NPH + insulin lispro lub aspart) przez co najmniej 9 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia insuliną glargine, stosowanie insuliny glargine od co najmniej 9 miesięcy,
- wizyta w klinice przed i po rozpoczęciu terapii insuliną glargine.

W publikacji nie sprecyzowano kryteriów wykluczenia.

Z uwagi na retrospektywny charakter badania oraz brak grupy kontrolnej nie przedstawiono opisu procedury przypisania osób badanych do technologii.

Chorzy przyjmowali insulinę (NPH + insulin lispro lub aspart) w średniej dawce dobowej 0,93 U/kg przez co najmniej 9 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia insuliną glargine, a następnie stosowali insulinę glargine przez co najmniej 9 miesięcy. W publikacji nie podano średniej dawki insuliny glargine stosowanej przez chorych.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu było HbA1c. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały stężenie glukozy we krwi oraz hipoglikemię i hiperglikemię. Ze względów bezpieczeństwa hipoglikemię zdefiniowano jako stężenie glukozy z glukometru poniżej 70 mg/dl u starszych dzieci i młodzieży oraz pomiary poniżej 80 mg/dl u dzieci poniżej 7 lat.

Zmienne uzyskane w odstępach kwartalnych analizowano przez 9 miesięcy poprzedzających i następujących po rozpoczęciu leczenia insuliną glargine.

Z uwagi na retrospektywny charakter badania, w publikacji nie przedstawiono informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem.

W publikacji z badania nie przedstawiono informacji dotyczącej źródeł finansowania badania.

Tab. 4. Charakterystyka badania Hathout 2003.

| Badanie | Kryteria włączenia |
|---|--|
| Kryteria włączenia i wykluczenia chorych | |
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> • wiek poniżej 21 lat, • cukrzyca typu 1 lub typu 2, • przyjmowanie insuliny (NPH + insulin lispro lub aspart) przez co najmniej 9 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia insuliną glargine, stosowanie insuliny glargine od co najmniej 9 miesięcy, • wizyta w klinice przed i po rozpoczęciu terapii insuliną glargine. |
| Kryteria wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> • Bd |
| Zestawienie punktów końcowych | |

| Badanie | Kryteria włączenia |
|--------------------------------|---|
| Pierwszorzędowe punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none">• HbA1c |
| Drugorzędowe punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none">• stężenie glukozy we krwi• hipoglikemia• hiperglikemia |

6 Uwaga nr 6

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań do przeglądu w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono wyników dla włączonego do analizy drugorzędowego punktu końcowego: „przeciwciała” z badania BEGIN Young 1.

Poniżej przedstawiono dane z badania BEGIN Young 1 dotyczące drugorzędowego punktu końcowego „przeciwciała”.

Średni poziom przeciwciał reagujących krzyżowo między analogami insuliny a insuliną ludzką zmniejszył się nieznacznie w przypadku IDeg i nieznacznie wzrósł w przypadku IDet w okresie trwania badania (dane nieprzedstawione w publikacji).¹³

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki badania BEGIN Young 1 w zakresie przeciwciał na początku badania i po 27 tygodniach (dane na podstawie *Clinical Trial Report* dostępnego na stronie <https://www.novonordisk-trials.com/en/>).

Tab. 5. Wyniki badania BEGIN Young 1 w zakresie przeciwciał - dane na podstawie *Clinical Trial Report*.

| | IDeg, N=174 | IDet, N=175 |
|--|-------------|-------------|
| Przeciwciała specyficzne na insulinę aspart, %B/T, średnia (SD) | | |
| Na początku badania | 1,0 (2,6) | 1,0 (1,9) |
| W 27 tygodniu | 3,1 (4,1) | 1,7 (1,7) |
| Przeciwciała specyficzne na insulinę detemir, %B/T, średnia (SD) | | |
| Na początku badania | 0 | 3,6 (4,4) |
| W 27 tygodniu | 0 | 9,5 (10,3) |
| Przeciwciała specyficzne na insulinę degludec, %B/T, średnia (SD) | | |
| Na początku badania | 0,2 (0,6) | 0 |
| W 27 tygodniu | 0,0 (0,4) | 0 |
| Przeciwciała reagujące krzyżowo na insulinę ludzką, %B/T, średnia (SD) | | |
| Na początku badania | 25,2 (20,2) | 21,9 (18,8) |
| W 27 tygodniu | 39,2 (24,3) | 40,3 (24,0) |
| Przeciwciała łącznie, %B/T, średnia (SD) | | |
| Na początku badania | 26,0 (20,7) | 26,1 (21,1) |
| W 27 tygodniu | 42,4 (25,9) | 51,5 (31,4) |

7 Uwaga nr 7

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). W szczególności nie przedstawiono:

- w tabeli nr 4 analizy ekonomicznej nie przedstawiono źródła uwzględnionych danych.

W tabeli nr 4 analizy ekonomicznej przedstawiono zestawienie wnioskowanych cen produktu leczniczego Tresiba® (patrz poniższa tabela). Wnioskowane ceny insuliny degludec

[Redacted]

[Redacted]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted]

8 Uwaga nr 8

Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji (§ 6 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia):

- a) *obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. a Rozporządzenia): Wnioskodawca przedstawił dane dotyczące populacji chorych, (dorosłych, młodzież i dzieci powyżej 1. roku życia) z cukrzycą leczonych obecnie insuliną, ale niestosujących pomp insulinowych. Natomiast zgodnie z zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego, lek Tresiba zarejestrowany został w szerszym wskazaniu (tj. leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia);*

W analizie przyjęto, że populacja chorych, u których wnioskowana technologia może być zastosowana obejmuje chorych (dorosłych, młodzież i dzieci powyżej 1. roku życia) z cukrzycą leczonych obecnie insuliną, ale niestosujących pomp insulinowych.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w artykule „Osobista pompa insulinowa” B. Katra¹⁴ i „Jak działa pompa insulinowa? Korzyści leczenia pompą”¹⁵ pompa insulinowa to urządzenie do ciągłego podawania insuliny u chorych z cukrzycą. W pompie insulinowej podawany jest jeden rodzaj insuliny, najczęściej szybko działający analog insuliny. Założono więc, że w przypadku stosowania pompy insulinowej chorzy nie przyjmują dodatkowo insuliny bazowej, w tym długodziałających analogów insuliny.

Zgodnie z danymi NFZ opublikowanymi w raporcie NFZ z listopada 2019 r. „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca”¹⁶ chorzy z cukrzycą stosujący pompy stanowią ok. 0,4-0,5% wszystkich chorych z cukrzycą w latach 2013-2018, a zatem przyjęte założenie w niewielkim stopniu wpływa na oszacowaną wielkość populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

- b) *docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. b Rozporządzenia): Wnioskodawca przedstawił dane dotyczące populacji pediatrycznej z cukrzycą leczonych insuliną, niestosujących pomp insulinowych, natomiast nie odniósł się do liczebności populacji pediatrycznej leczonych insuliną i zaprzestających stosowanie pomp insulinowych;*

Przewidywaną liczebność populacji docelowej chorych, u których insulina degludec może być zastosowana w I i II roku analizy, oszacowano w oparciu o dane NFZ opublikowane w raporcie NFZ z listopada 2019 r. „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca”.¹⁶ Dane te przedstawiają liczby pacjentów do 18 r.ż. z cukrzycą oraz liczby pacjentów do 18 r.ż., którym założono pompę insulinową w danym roku. W analizie przyjęto upraszczająco, że chorzy, którym założono pompę w danym roku będą z niej korzystać przez cały rok.

Na podstawie powyższych danych i założeń populację docelową oszacowano na 12 672 w I roku oraz 12 977 w II roku analizy.

Z uwagi na niepewność oszacowań, w analizie testowano także wariant minimalny i maksymalny dotyczący docelowej populacji chorych.

W wariacie minimalnym liczbę chorych w populacji docelowej przyjęto na poziomie 9 394 chorych w I roku i 9 422 chorych w II roku analizy, na podstawie danych z publikacji Topór-Mądry 2019¹⁷ oraz danych GUS.¹⁸

W wariacie maksymalnym liczbę chorych w populacji docelowej odchyłono podobnie jak w przypadku wariantu minimalnego, tj. o liczbę chorych stanowiącą różnicę pomiędzy wariantem podstawowym, a wariantem minimalnym i przyjęto na poziomie 15 951 w I roku oraz 16 532 w II roku analizy.

Scenariusz maksymalny obejmuje w przybliżeniu wszystkich pacjentów do 18 r.ż. z cukrzycą leczonych insuliną uwzględnionych w raporcie NFZ (po ekstrapolacji liniowej 15 484 w I roku i 15 941 w II roku analizy), a zatem pokrywa zakres niepewności oszacowań przedstawionych w analizie podstawowej.

c) w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. c Rozporządzenia): Wnioskodawca przedstawił wyłącznie dane dotyczące populacji dorosłych obecnie stosujących insulinę degludec finansowaną ze środków publicznych, natomiast nie odniesiono się do liczebności populacji pediatrycznej, która stosuje produkt Tresiba finansowany ze środków własnych.

Poniżej przedstawiono skorygowane oszacowania liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Produkt Tresiba® jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce 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).^{2,3}

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowania oszacowano na podstawie danych sprzedażowych NFZ¹⁹. Założono, że insulina degludec jest stosowana raz dziennie w dawce 40 IU (DDD wg WHO²⁰), zgodnie z założeniami przyjętymi przez autorów analiz wpływu na budżet dla produktu Ryzodeg® (insulina degludec/insulina aspart)²¹ i produktu Fiasp® (insulina aspart).²²

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowania w ramach refundacji oszacowano na 8 581 pacjentów (na podstawie danych sprzedażowych NFZ styczeń-marzec 2020) - patrz poniższa tabela.

Tab. 7. Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana na podstawie danych sprzedażowych NFZ za okres styczeń-marzec* 2020.¹⁹

| Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN | IU/opak. | Wartość sprzedaży (liczba opakowań) | Wartość sprzedaży (IU) | Liczba pacjentów | Liczba pacjentów łącznie |
|--|--------------------------|----------------|----------|-------------------------------------|------------------------|------------------|--------------------------|
| Tresiba® FlexTouch®, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 200 j/ml | 3 wstrzykiwacze po 3 ml | 05909991107864 | 1 800 | 5 919 | 10 654 799 | 2 927 | 8 581 |
| Tresiba® Penfill®, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml | 5 wkł.po 3 ml (Penfill®) | 05909991107833 | 1 500 | 13 720 | 20 580 600 | 5 654 | |

*analizowany okres obejmuje 3 miesiące (od stycznia do marca 2020), co łącznie daje 91 dni (91 dawek, przy założeniu stosowania insuliny degludec raz dziennie).

9 Uwaga nr 9

W analizach wnioskodawcy nie przedstawiono wszystkich danych bibliograficznych dotyczących materiałów wykorzystanych w analizach (materiały niepublikowane dostarczone przez firmę Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.: Clinical Trial Report (CTR)), umożliwiających przeprowadzenie weryfikacji tych danych (§ 8 pkt 1-2 Rozporządzenia).

Materiały niepublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę (Clinical Trial Report) dołączono do referencji.

10 Komentarz 1

Dodatkowo, w związku z nową wartością progu opłacalności (155 514 zł), prosimy o jego implementację w analizach wnioskodawcy.

Na podstawie wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej²⁴ dla problemu decyzyjnego²⁵ założono podobną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania insuliny degludec i insuliny detemir oraz insuliny glargine.

Zgodnie z §5 ust. 3 rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ):²⁶ „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).

11 Komentarz 2

Ponadto, zwracam się z uprzejmą prośbą o udostępnienie niepublikowanych danych wykorzystanych w analizach (w szczególności wykorzystanych w analizach danych niepublikowanych wnioskodawcy oraz opinii ekspertów), w celu dokonania ich weryfikacji. Jednocześnie informuję, że przedstawienie w analizach wnioskodawcy danych nieopublikowanych w sytuacji nieprzekazania wykorzystywanych źródeł do Agencji skutkować będzie brakiem możliwości sprawdzenia wiarygodności ww. danych i nie uwzględnieniem ich w analizie weryfikacyjnej Agencji.

Materiały niepublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę (*Clinical Trial Report*) dołączono do referencji.

Spis tabel

| | |
|---|----|
| Tab. 1. Ceny uwzględnionych w analizach preparatów insuliny degludec, glarginy i detemiru na podstawie Obwieszczenia na wrzesień-październik 2020. ² | 5 |
| Tab. 2. Porównanie wyników analiz podstawowych analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej i chorego. | 6 |
| Tab. 3. Charakterystyka chorych w badaniu Kochar 2018. | 9 |
| Tab. 4. Charakterystyka badania Hathout 2003. | 12 |
| Tab. 5. Wyniki badania BEGIN Young 1 w zakresie przeciwciał - dane na podstawie <i>Clinical Trial Report</i> | 14 |
|  | 15 |
| Tab. 7. Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana na podstawie danych sprzedażowych NFZ za okres styczeń-marzec* 2020. ¹⁹ ... | 18 |
|  | 19 |

Bibliografia

- ¹ Sundberg F., Sundberg F., Weissberg-Benchell J., ORCID: <http://>, Smart,C.E., and ORCID: <http://>. 2017. Managing Diabetes in preschool children. *Pediatric Diabetes*, 18(7): 499-517.
- ² 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-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2020-r> [dostęp 20.01.2021 r.]
- ³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2020-r> [dostęp 20.01.2021 r.]
- ⁴ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, Ninth edition 2019. <https://diabetesatlas.org/en/resources/> [dostęp: 27.08.2021 r.].
- ⁵ Mayer-Davies E. J., Khkoska A. R., Jefferies C., ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents, *Pediatric Diabetes* October, 2018; 19 (Suppl. 27): 7-19.
- ⁶ 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.
- ⁷ Shroff A. Might My Child Have Type 1 Diabetes? December 08, 2020. <https://www.webmd.com/diabetes/might-my-child-have-type-1-diabetes> [dostęp 20.01.2021 r.]
- ⁸ Whiteman H, Basina M. How does diabetes affect children and teenagers? Updated on November 4, 2020. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/284974> [dostęp 20.01.2020 r.]
- ⁹ Cody D. Infant and toddler diabetes. *Arch Dis Child*. 2007 Aug;92(8):716-9.
- ¹⁰ Kochar I. S., Sethi A., Real-world efficacy and safety of insulin degludec with mealtime rapid-acting insulin in type 1 diabetes in Indian pediatric population., *Int J Pediatr Endocrinol*. 2018;2018:6.
- ¹¹ Wheeler, M. D., M. Barrientos-Perez, et al., A 26-week, randomized trial of insulin detemir versus NPH insulin in children and adolescents with type 2 diabetes (IDEA2). *European Journal of Pediatrics*, 2018, 177(10), 1497-1503.
- ¹² Hathout, E. H., L. Fujishige, et al., Effect of therapy with insulin glargine (lantus) on glycemic control in toddlers, children, and adolescents with diabetes." *Diabetes Technol Ther*, 2003, 5(5): 801-806.
- ¹³ Thalange N, Deeb L, Iotova 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.
- ¹⁴ Kutra B., Osobista pompa insulinowa, *Medycyna Praktyczna*, 2017. <https://www.mp.pl/cukrzyca/leczenie/66612,osobista-pompa-insulinowa> [dostęp: 21.08.2020 r.]
- ¹⁵ Jak działa pompa insulinowa? Korzyści leczenia pompą, *Diabetyk 24*. <https://diabetyk24.pl/blog-section/jak-dziala-pompa-insulinowa> [dostęp: 21.08.2020 r.]
- ¹⁶ NFZ. "NFZ o zdrowiu. Cukrzyca", listopad 2019.
- ¹⁷ Topór-Mądry R, Wojtyniak B, Strojek K, Rutkowski D, Bogusławski S, Ignaszewska-Wyrzykowska A, Jarosz-Chobot P, Czech M, Kozierkiewicz A, Chlebus K, et al. Prevalence of diabetes in Poland: a combined analysis of national databases. *Diabetic Medicine* 2019.

¹⁸ Główny Urząd Statystyczny (GUS). Prognoza ludności na lata 2014-2050 (opracowana 2014 r.). <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosc/prognoza-ludnosc-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-,1,5.html> [dostęp: 21.08.2020 r.]

¹⁹ 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. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62020iv,6536.html> [dostęp 21.09.2020 r.]

²⁰ WHO. ATC/DDD Index 2020. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [dostęp 21.09.2020 r.]

²¹ Ryzodeg, insulinum degludecum+insulinum aspartum, Analiza Weryfikacyjna Agencji do zlecenia 35/2019. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/035/AWA/ot.4330.5.2019_awa_ryzodeg_18.04.2019_bip.pdf [dostęp 21.09.2020 r.]

²² Fiasp, insulinum aspartum, Analiza Weryfikacyjna Agencji do zlecenia 64/2019. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/064/AWA/064_AWA_OT.4330.11.2019_AWA_Fiasp_22.05.2019_BIP.pdf [dostęp 21.09.2020 r.]

²³ Dane sprzedażowe Wnioskodawcy.

²⁴ ██████████ Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza kliniczna. Warszawa, 2020.

²⁵ ██████████ Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2020.

²⁶ 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.]