



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Tresiba (insulina degludec)
we wskazaniach:**

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 weryfikacyjna

Nr: OT.4330.19.2020

Data ukończenia: 5 lutego 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 poz.695) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 poz. 695) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2019. poz. 1781).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 poz. 695) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

ADA	American Diabetes Association
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AKL	analiza kliniczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
BSPED	British Society For Paediatric Endocrinology and Diabetes
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CGM	ciągłe monitorowanie glikemii (ang. continuous glucose monitoring)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang.confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CSII	ciągły podskórny wlew insuliny (ang. continuous subcutaneous insulin infusion)
CTR	Clinical Trial Report
DKA	cukrzycowa kwasica ketonowa (ang. diabetic ketoacidosis)
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESPE	European Society for Paediatric Endocrinology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FPG	stężenie glukozy na czczo (ang. fasting plasma glucose)
GIN	Guidelines International Network
GLP-1	glukagonopodobny peptyd 1 (ang. glucagon-like peptide-1)
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej (ang. Global Trade Item Number)
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	hemoglobina glikowana (ang. glycated hemoglobin)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
I:CHO	współczynnik insuliny do węglowodanów (ang. insulin/carbohydrate ratio)
IDeg / DET	insulina degludec
IDet / DET	insulina detemir
IDF	International Diabetes Federation
IGlar / GLA	insulina glargine
IQR	przedział międzykwartylowy (ang. Interquartile ranges)

ISF	współczynnik wrażliwości na insulinę (ang. insulin sensitivity factor)
ISPAD	International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LAA	długodziałające analogi insulin (ang. long acting analogues)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MDI	schemat podawania insuliny: wielokrotne wstrzyknięcia (ang. multiple daily injections)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczba pacjentów w grupie / badaniu
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NPH	insulina ludzka o pośrednim czasie działania (ang. neutral protamine Hagedorn)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
PSURs	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
PTEIDD	Polskie Towarzystwo Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SBU	Statens beredning för medicinsk utvärdering
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SDS	wynik odchylenia standardowego (ang. standard deviation score)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMBG	samodzielny pomiar glukozy we krwi (ang. Self-measured blood glucose)

SMPG	samodzielny pomiar glukozy w osoczku (ang. Self-measured plasma glucose)
SMC	Scottish Medicines Consortium
T2DM	cukrzyca typu 2 (ang. type 2 diabetes mellitus)
TDD	całkowita dzienna dawka (ang. total daily dose)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
U / IU	jednostka międzynarodowa (ang. international unit)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	26
3.5. Refundowane technologie medyczne	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	27
4. Ocena analizy klinicznej	30
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	30
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	31
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	37
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	38
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	38
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	38
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
4.2.1.3. Skuteczność praktyczna	43
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	45

4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	45
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	45
4.3.	Komentarz Agencji	45
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	47
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	47
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	47
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	47
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	48
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	49
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	53
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	54
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	54
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	54
5.4.	Komentarz Agencji	54
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	56
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	56
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	57
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	62
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	62
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	64
6.4.	Komentarz Agencji	64
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	65
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	66
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	67
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	69
11.	Kluczowe informacje i wnioski	72
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	77
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	78
14.	Źródła.....	79
15.	Załączniki.....	82

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 8.12.2020 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1180.2020, PLR.4500.1181.2020

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5, wkłady 3 ml, kod GTIN: 05909991107833,
 - Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3, wstrzykiwacze 3 ml, kod GTIN: 05909991107864
- Wnioskowane wskazania:
 - 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 $\geq 8\%$,
 - cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii,
 - cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Proponowana cena zbytu netto:

- Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5, wkłady 3 ml, kod GTIN: 05909991107833: [redacted]
- Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3, wstrzykiwacze 3 ml, kod GTIN: 05909991107864: [redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dania

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 8.12.2020 r., znak PLR.4500.1180.2020, PLR.4500.1181.2020 (data wpływu do AOTMiT 8.12.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 szt., wkłady 3 ml, kod EAN: 05909991107833;
- Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 szt., wstrzykiwacze 3 ml, kod EAN: 05909991107864,

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 19.01.2021 r., znak OT.4330.19.2020.KDe.6. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 1.02.2021 r. pismem znak OT.4330.19.2020.KDe.7 z dnia 1.02.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Tresiba (insulina degludec) stosowanego w leczeniu cukrzycy, [REDACTED], Warszawa, 2020 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Tresiba (insulina degludec) stosowanego w leczeniu cukrzycy, [REDACTED], Warszawa, 2020 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Tresiba (insulina degludec) stosowanego w leczeniu cukrzycy, [REDACTED], Warszawa, 2020 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Tresiba (insulina degludec) stosowanego w leczeniu cukrzycy, [REDACTED], Warszawa, 2020 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Tresiba (insulina degludec) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4330.19.2020.KDe.6.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów po 3 ml, kod EAN: 05909991107833, EU/1/12/807/007 Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 wstrzykiwacze po 3 ml, kod EAN: 05909991107864, EU/1/12/807/013
Kod ATC	A10AE06 – leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i analogi insuliny do wstrzykiwań, długodziałające
Substancja czynna	insulina degludec
Wnioskowane wskazania	<ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 1u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia, cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq8%, cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii, cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)
Dawkowanie	<p>Ten produkt leczniczy jest insuliną bazową przeznaczoną do podskórnego podawania raz na dobę o dowolnej porze dnia, najlepiej o tej samej porze każdego dnia.</p> <p>Siła działania analogów insuliny, w tym insuliny degludec, wyrażana jest w jednostkach. Jedna jednostka insuliny degludec odpowiada 1 jednostce międzynarodowej insuliny ludzkiej, 1 jednostce insuliny glargine (100 jednostek/ml) lub 1 jednostce insuliny detemir.</p> <p>U pacjentów z cukrzycą typu 2, ten produkt leczniczy może być stosowany samodzielnie lub w skojarzeniu z doustnymi produktami przeciwcukrzycowymi, agonistami receptora GLP-1 i insuliną szybko działającą (bolus).</p> <p>W cukrzycy typu 1 produkt leczniczy Tresiba jest stosowany w skojarzeniu z insuliną krótko i (lub) szybko działającą w celu pokrycia zapotrzebowania na insulinę posiłkową.</p> <p>Produkt leczniczy Tresiba należy podawać zgodnie z indywidualnym zapotrzebowaniem pacjenta. Zaleca się optymalizację kontroli glikemii za pomocą dostosowania dawki na podstawie stężenia glukozy w osoczu mierzonej na czczo.</p> <p>Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w czasie współistniejących chorób.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Brak jest doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 1. roku życia. Ten produkt leczniczy może być stosowany u młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia. Podczas zmiany leczenia z insuliny bazowej na produkt leczniczy Tresiba należy rozważyć zmniejszenie dawki insuliny bazowej i bolusowej, w zależności od indywidualnych potrzeb, w celu zminimalizowania ryzyka hipoglikemii.</p>
Droga podania	podskórnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Insulina degludec wiąże się swoiście z ludzkimi receptorami insuliny i daje ten sam efekt farmakologiczny co insulina ludzka.</p> <p>Działanie insuliny polegające na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi występuje, gdy insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych ułatwiając wychwyt glukozy i hamując jednocześnie uwalnianie glukozy z wątroby.</p>

Do obrotu w Unii Europejskiej dopuszczone są również inne dawki i opakowania produktu leczniczego Tresiba (insulina degludec):

- Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 1 wstrzykiwacz á 3 ml, EU/1/12/807/001,
- Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 1 wstrzykiwacz á 3 ml + 7 igieł NovoFine, EU/1/12/807/002

- Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 1 wstrzykiwacz á 3 ml + 7 igieł NovoTwist, EU/1/12/807/003
- Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wstrzykiwaczy á 3 ml, EU/1/12/807/004
- Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 10 (2 x 5) wstrzykiwaczy á 3 ml (opakowanie zbircze), EU/1/12/807/005
- Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 1 wstrzykiwacz á 3 ml + 7 igieł NovoFine, EU/1/12/807/006
- Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 10 wkładów á 3 ml, EU/1/12/807/008
- Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 1 wstrzykiwacz á 3 ml, EU/1/12/807/009
- Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 1 wstrzykiwacz á 3 ml + 7 igieł NovoTwist, EU/1/12/807/010
- Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 2 wstrzykiwacze á 3 ml, EU/1/12/807/012
- Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 6 (2 x 3) wstrzykiwaczy á 3 ml (opakowanie zbircze), EU/1/12/807/015
- Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 5 wstrzykiwaczy á 3 ml, EU/1/12/807/016.

Źródło: ChPL Tresiba, strona EMA¹

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (EMA): 21.01.2013 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.09.2017 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia.
Status leku sierociego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust.7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Zgodnie z informacjami zawartymi na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA), w 2014 r. wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Tresiba (insulina degludec) zostało rozszerzone o populację młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia.

Źródło: ChPL Tresiba, strona EMA

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Dotychczas produkt leczniczy Tresiba (insulina degludec) był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu: leczenie cukrzycy u dorosłych [AOTMiT BIP: 114/2016].

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości	Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Tresiba Penfill ² , insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów Penfill po 3 ml, EAN 5909991107833;

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorised-presentations/tresiba-epar-all-authorised-presentations_pl.pdf (dostęp dnia: 18.01.2021 r.)

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
nr 109/2016, 110/2016, 111/2016 z dnia 17.10.2016 r.	<p>Tresiba FlexTouch³, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml, kod EAN 5909991107857; Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, kod EAN 5909991107864, we wskazaniu: leczenie cukrzycy u dorosłych.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją ww. produktów leczniczych we wskazaniu: cukrzyca typu 1 u dorosłych, cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO).</p> <p>Lek powinien być wydawany pacjentom za odpłatnością 30%.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>„Skuteczność kliniczna i praktyczna oraz profil bezpieczeństwa insuliny degludec (Tresiba) nie są gorsze od długodziałających analogów insuliny (ang. long Acting Analogues – LAA), takich jak glargina i detemir. Jest możliwe, że Tresiba rzadziej wywołuje hipoglikemie, zwłaszcza nocne. Jest to jednak najdroższy LAA ze wspólnej perspektywy płatnika i pacjenta. Żaden LAA nie jest w Polsce refundowany w w pełnym zakresie wskazań w cukrzycy u dorosłych.</p> <p>Jest zasadne, by degludec był refundowany w takich samych wskazaniach, jak insuliny glargine i detemir.”</p>
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 65/2016 z dnia 18.10.2016 r.	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji ws. objęcia refundacją produktu leczniczego Tresiba Penfill, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów Penfill po 3 ml; Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml; Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, we wskazaniu: leczenie cukrzycy u dorosłych, była negatywna.</p> <p>Natomiast uznano za zasadne objęcie refundacją ww. produktu leczniczego w leczeniu cukrzycy typu I u dorosłych, w cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq8% oraz u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzycą o znanej przyczynie.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>W uzasadnieniu powołano się na stanowisko Rady Przejrzystości oraz stwierdzono, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne po spełnieniu wyżej określonych warunków.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów po 3 ml, kod GTIN: 05909991107833: [redacted] Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 wstrzykiwacze po 3 ml, kod GTIN: 05909991107864: [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	refundacja apteczna
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa: 14.3: Hormony trzustki – długo działające analogi insuliny
[redacted]	[redacted]

² Tresiba Penfill to inna nazwa handlowa produktu leczniczego Tresiba (insulina degludec) w postaci wkładów

³ Tresiba FlexTouch to inna nazwa handlowa produktu leczniczego Tresiba (insulina degludec) w postaci wstrzykiwaczy

	[Redacted content]
--	--------------------

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazania

Wskazania zgodne z wnioskiem refundacyjnym	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)
---	---

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy włączenia do refundacji produktu leczniczego Tresiba (insulina degludec) we 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 $\geq 8\%$, 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).

Należy jednak zauważyć, iż w 2016 r. przedmiotem oceny Agencji była ocena wniosku refundacyjnego dotyczącego leku Tresiba stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji zarekomendowali wówczas objęcie refundacją insuliny degludec we wskazaniu: cukrzyca typu 1 u dorosłych, zaś 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 WHO). Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ, produkty lecznicze: Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów po 3 ml, kod GTIN: 05909991107833 oraz Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 wstrzykiwacze po 3 ml, kod GTIN: 05909991107864, są aktualnie finansowane ze środków publicznych, w ramach refundacji aptecznej (zakładka A1. Obwieszczenia MZ⁴: Leki refundowane dostępne

⁴ Obwieszczenie MZ z dnia 21.12.2020 r.

w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) (poziom odpłatności: 30%) we wskazaniach:

- 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).

Zgodnie z uzupełnieniami do analiz HTA przekazanymi w związku z pismem AOTMiT ws. minimalnych wymagań, wnioskodawca wskazał, iż „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.”

W związku z powyższym, **należy przyjąć, że przedmiotem oceny w niniejszej AWA jest populacja 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 $\geq 8\%$ oraz 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.**

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności (szczegóły w rozdz. 3.1.2. i 6.3.1. niniejszej AWA) oraz kwalifikacja do grupy limitowej nie budzą zastrzeżeń.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Cukrzyca jest to grupa chorób metabolicznych charakteryzująca się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.

Źródło: PTD 2020

Klasyfikacja

Etiologiczna klasyfikacja cukrzycy według WHO:

1. Cukrzyca typu 1
 - autoimmunologiczna,
 - idiopatyczna.
2. Cukrzyca typu 2
3. Inne specyficzne typy cukrzycy:
 - genetyczne defekty czynności komórki beta,
 - genetyczne defekty działania insuliny,
 - choroby wewnątrzwydzielniczej części trzustki,

- endokrynopatie,
- leki i substancje chemiczne,
- infekcje,
- rzadkie postaci cukrzycy wywołane procesem immunologicznym,
- inne uwarunkowane genetycznie zespoły związane z cukrzycą.

4. Cukrzyca ciążowa.

Źródło: PTD 2020

Cukrzyca typu 1 to choroba autoimmunologiczna lub idiopatyczna, która – na skutek zniszczenia komórek β trzustki – prowadzi zwykle do bezwzględnego niedoboru insuliny, hormonu peptydowego o działaniu ogólnoustrojowym, niezbędnego do metabolizmu węglowodanów, a także białek i tłuszczów. Typ 1 występuje u 10–20% wszystkich chorych na cukrzycę. Historycznie cukrzyca typu 1 była nazywana „cukrzycą młodzieńczą”, gdyż najczęściej rozpoznaje się ją u dzieci albo młodych dorosłych. Spadek zachorowalności na cukrzycę typu 1 obserwuje się w 3. dekadzie życia, ale może ona wystąpić u osób w każdym wieku. Po 35. r.ż. obserwuje się jednak powolniejszy rozwój choroby, mniej nasilone objawy kliniczne.

Cukrzyca typu 2 to choroba wynikająca z postępującego zaburzenia wydzielania insuliny z towarzyszącą insulinopornością tkanek. Typ 2 stanowi ok. 80–90% przypadków cukrzycy i dotyczy głównie osób dorosłych, szczególnie w wieku podeszłym. Cukrzycę typu 2 rozpoznaje się jednak u chorych coraz młodszych, nawet u dzieci i nastolatków. W tym typie cukrzycy, przy trwającej przez wiele lat i narastającej z wiekiem insulinoporności tkanek, szczególnie u osób otyłych, wyczerpuje się zdolność komórek β trzustki do produkcji insuliny i pacjenci ci z czasem muszą także przejść na insulinoterapię.

Źródło: Raport IOZ 2018

Epidemiologia

Cukrzyca jest chorobą społeczną – chorobowość przekracza 1% i stale rośnie. Według prognoz przewiduje się, że w 2030 r. na świecie będzie około 360 mln chorych na cukrzycę, a w 2040 r. – około 640 mln. Chorobowość zwiększa się we wszystkich grupach wiekowych, a najbardziej u osób w średnim wieku (45-64 lata). Zjawisko to jest szczególnie wyraźne w krajach rozwijających się i odzwierciedla tendencję do rozpoznawania choroby w coraz młodszych wieku, a nie – jak dotychczas – zwiększenia chorobowości wraz z wiekiem. Tylko 50-60% przypadków stanowi tzw. cukrzyca znana, a pozostałe 40-50% – cukrzyca nieznana (nierozpoznana). ONZ uznała cukrzycę za niezakaźną chorobę epidemiczną.

Cukrzyca typu 1

Chorobowość w Polsce szacuje się na 0,3%. Zapadalność (w przeliczeniu na 100 000 osób na rok) w Polsce, podobnie, jak w większości krajów, zwiększa się od połowy lat 90. XX w.; w latach 1989-2004 wynosiła średnio 10,2 i wykazywała wyraźny trend wzrostowy. Występują różnice etniczne (mniejsza zapadalność wśród rasy czarnej niż białej), geograficzne (większa zapadalność na północy niż na południu Europy: we Włoszech 6,5 (z wyjątkiem Sardynii), a w Finlandii 42,9) i sezonowe (większa zapadalność w zimie, prawdopodobnie wskutek częstszych zakażeń wirusowych i mniejszej aktywności fizycznej). Wiek zachorowania: na ogół < 30 r.ż.; 2 szczyty zapadalności – większy w 10-12 r.ż. (rok wcześniej u dziewcząt niż u chłopców), mniejszy w 16-19 r.ż.

Cukrzyca typu 2

Chorobowość w Polsce wynosi 1,6-4,7% (istnieją doniesienia o większej chorobowości w populacjach miejskich), średni 3,5% (wg WHO), na świecie od 1% (Chiny) do >50% (Indianie Pima i niektóre plemiona mikroindonezyjskie). Zapadalność (na 100 000 osób na rok) w Polsce szacuje się na około 200. Wiek zachorowania: na ogół > 30 r.ż., zapadalność zwiększa się z wiekiem do 70 r.ż., później się zmniejsza. Umieralność: w Polsce około 15 na 100 000 osób (> 75 r.ż. - > 120), 70% zgonów z powodu powikłań sercowo-naczyniowych.

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

Tabela 6. Cukrzyca w Polsce (wg Raport IOZ 2018)

Chorobowość standaryzowana wiekiem w grupie wiekowej 20–79 lat (%) [przedział niepewności]	Dorośli chorzy w grupie wiekowej 20–79 lat (w tys.) [przedział niepewności]	Dorośli w grupie wiekowej 20–79 lat z nierozpoznaną cukrzycą (w tys.) [przedział niepewności]	Liczba zgonów z powodu cukrzycy w grupie wiekowej 20-79 lat	Liczba dzieci w wieku 0–14 lat z cukrzycą typu 1
6,2 [4,4–22,0]	2 229,9 [1 637,6–6 290,6]	847,5 [848,6–3 259,8]	21 483	6 400

Źródło: AWA OT.4330.5.2019

Rokowanie

Cukrzyca typu 1

Istotne znaczenie dla rokowania ma dynamika rozwoju powikłań przewlekłych. Przeżywalność zmniejszają głównie:

- neuropatia wegetatywna sercowo-naczyniowa – w ciągu 3 lat umiera około 50% chorych;
- nefropatia ze schyłkową niewydolnością nerek – rocznie umiera około 30% chorych.

Rokowanie odnośnie inwalidztwa jest niekorzystne w retinopatii cukrzycowej i zespole stopy cukrzycowej. Dobra kontrola glikemii może poprawić rokowanie dzięki zapobieganiu powikłaniom przewlekłym lub hamowaniu ich rozwoju. Udowodniono to w odniesieniu do nefropatii i retinopatii. Zmniejszenie odsetka HbA1c o 1% zmniejszyło ryzyko retinopatii o 45%.

Cukrzyca typu 2

Najistotniejszy wpływ na rokowanie mają powikłania sercowo-naczyniowe. Chociaż cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, to w razie wystąpienia powikłań makroangiopatycznych intensywne leczenie hipoglikemizujące nie przynosi tak istotnych korzyści, jak leczenie nadciśnienia tętniczego. Dlatego większej wagi nabiera rozpoznanie stanu przedcukrzycowego i postępowanie behawioralne mające udowodnioną skuteczność w zapobieganiu lub opóźnianiu rozwoju cukrzycy typu 2. Nie oceniano dotychczas wpływu wieloletniej ścisłej kontroli glikemii rozpoczynanej u chorych bez makroangiopatii na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych, ale wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu, nawet jeżeli w przebiegu bardziej zaawansowanej cukrzycy wyrównanie glikemii nie różniło się od osiągniętego w grupie kontrolnej. Tak więc dobre wyrównanie glikemii, obok właściwego leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, pozostaje ważnym celem postępowania u chorych. Cele glikemiczne u chorych z przewlekłymi powikłaniami cukrzycy należy osiągać stopniowo i zachowując ostrożność. Przy wyborze leków u chorych z zaawansowanymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi należy brać pod uwagę te o udowodnionym działaniu zmniejszającym ryzyko zgonu. Leczenie hipoglikemizujące, nawet u osób z zaawansowaną chorobą sercowo-naczyniową, istotnie zmniejsza ryzyko rozwoju nefropatii.

Źródło: Szczeklik 2018

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję.

Tabela 7. Liczebność populacji według eksperta klinicznego

Oceniana populacja	Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Myśliwiec Konsultant Wojewódzka w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdańsk			
	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dzieci				
cukrzyca typu 1	18 tys.	1 200	„ok. 4-5 tys. chorych, którzy przyjmują insulinę (nie stosują pomp insulinowych)”	Topór-Mądry 2019
cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8%	„Pojedyncze przypadki (w skali całej Polski ok. 20 dzieci z T2DM przyjmuje insulinę NPH, najczęściej przejściowo)”	„pojedyncze przypadki”	-	-
cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii	„Pojedyncze przypadki (w skali całej Polski ok. 20 dzieci z T2DM przyjmuje insulinę NPH, najczęściej przejściowo)”	„pojedyncze przypadki”	-	-
cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)	-	-	-	-

Do dnia zakończenia prac nad niniejszą AWA nie otrzymano danych NFZ odnoszących się do liczebności wnioskowanej populacji.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W Agencji w dniu 20.01.2021 r. przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- strony towarzystw naukowych:
 - Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD): <https://cukrzyca.info.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej (PTEiDD): <https://pteidd.pl/>;
 - European Association for the Study of Diabetes (EASD): <https://www.easd.org/>;
 - European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE): <https://www.eurospe.org/>;
 - International Diabetes Federation (IDF): <https://idf.org/>;
 - American Diabetes Association (ADA): <https://www.diabetes.org/>;
 - British Society For Paediatric Endocrinology and Diabetes (BSPED): <https://www.bsped.org.uk/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): <https://www.sign.ac.uk/>;
- Guidelines International Network (GIN): <https://g-i-n.net/>;
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ): <https://www.ahrq.gov/>;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH): <https://www.cadth.ca/>;
- Trip: www.tripdatabase.com.

Do niniejszej AWA włączano najnowsze wytyczne, opublikowane od 2015 r.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 10 wytycznych klinicznych: polskie z 2020 r. (PDT), amerykańskie z 2020 r. (ADA), wytyczne opracowane wspólnie przez towarzystwo amerykańskie (ADA) i europejskie (EASD) z 2018 r. (wraz z aktualizacją tych wytycznych z 2019 r.), 4 wytyczne międzynarodowe z 2018 r. (ISPAD) i 2017 r. (ISPAD, IDF), 2 wytyczne szkockie z 2017 r. (SIGN) oraz brytyjskie z 2016 r. (NICE).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PDT 2020 (Polska)</p>	<p><u>Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę</u></p> <p><u>Cukrzyca typu 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecanym modelem leczenia jest intensywna funkcjonalna insulinoterapia przy zastosowaniu wielokrotnych, podskórnych dawek insuliny lub ciągłego podskórnego wlewu insuliny (CSII) prowadzonego za pomocą osobistej pompy insulinowej. [A] • U chorych na cukrzycę typu 1 preferowane jest stosowanie analogów insuliny ze względu na mniejsze ryzyko hipoglikemii i większy komfort życia. [A] <p><u>Cukrzyca typu 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Metformina powinna być lekiem pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2, o ile nie jest przeciwwskazana lub źle tolerowana. [A] • Kiedy monoterapia w maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawkach staje się niewystarczająca do osiągnięcia lub utrzymania docelowego stężenia HbA1c, należy dodać drugi lek doustny, agonistę receptora GLP-1 lub insulinę bazalną. Decyzji tej nie należy odwlekać przez okres dłuższy niż 3–6 miesięcy. [A] • Wybór kolejnych leków powinien mieć charakter zindywidualizowany i uwzględniać ich efekt sercowo-naczyniowy, skuteczność, objawy uboczne, wpływ na masę ciała, ryzyko hipoglikemii, cenę oraz preferencje pacjenta. [E] • Postępujący charakter cukrzycy typu 2 powoduje, że terapia insuliną w stopniowo intensyfikowanych modelach jest wskazana u wielu chorych na cukrzycę typu 2. [B] <p><u>Cukrzyca u dzieci i młodzieży</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dzieci z cukrzycą typu 1 powinny być leczone metodą intensywnej insulinoterapii. [A] • Zastosowanie systemu ciągłego monitorowania glikemii wraz z metodą intensywnej insulinoterapii jest skuteczne w obniżaniu HbA1c u dzieci i młodzieży, zmniejsza ryzyko występowania hipoglikemii. [B] Szczególnie korzystne w prewencji hipoglikemii są pompy insulinowe z funkcją automatycznego wstrzymania podaży insuliny. [B] <p>Leczenie cukrzycy: farmakoterapia:</p> <p>Cukrzyca typu 1 — insulinoterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • metoda insulinoterapii powinna być dostosowana do indywidualnych potrzeb pacjenta i zaakceptowana przez chorego oraz jego opiekunów; • metodą z wyboru jest funkcjonalna intensywna insulinoterapia prowadzona jako: <ul style="list-style-type: none"> - ciągły podskórny wlew insuliny za pomocą osobistej pompy insulinowej (ang. continuous subcutaneous insulin infusion, CSII); - wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (ang. multiple daily injections, MDI) • wskazane jest stosowanie CSII od momentu zachorowania na cukrzycę szczególnie u dzieci poniżej 10. roku życia • wybór analogu insuliny szybko działającego i długodziałającego należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta, uwzględniając różnice farmakologiczne pomiędzy preparatami oraz zarejestrowane wskazania. <p>Cukrzyca typu 2 — w tej grupie wiekowej można stosować: insulinę, metforminę i GLP1 (ograniczenia wiekowe zgodnie z ChPL). W przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • braku objawów choroby, HbA1c < 9% i braku kwasicy farmakoterapię można rozpocząć od podania metforminy; • występowania objawów choroby i/lub HbA1c ≥ 9% i braku kwasicy leczenie rozpoczyna się od podania metforminy i bazalnej insuliny; • występowania kwasicy ketonowej — początkowe leczenie jak w cukrzycy typu 1. <p>Cukrzyce monogenowe lub w przebiegu zespołów genetycznych związanych z cukrzycą — leczenie zależy od typu choroby (stosowanie pochodnych sulfonilomocznika jest off label).</p> <p>Cukrzyca w przebiegu mukowiscydozy - leczeniem z wyboru jest insulinoterapia.</p> <p><u>Insulinoterapia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych na cukrzycę typu 1 insulinoterapia jest jedynym sposobem leczenia. Rekomendowany model stanowi intensywna insulinoterapia realizowana za pomocą wstrzykiwaczy typu pen lub osobistej pompy insulinowej. [A] • U osób z cukrzycą typu 1 preferowane są analogi insuliny ze względu na mniejsze ryzyko hipoglikemii. [A] • Cukrzyca typu 2 ma charakter progresywny. Narastanie zaburzeń patofizjologicznych leżących u jej podłoża, szczególnie defektu komórki beta, powoduje konieczność stopniowej intensyfikacji leczenia, w tym rozpoczęcia insulinoterapii. [B]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>- algorytm insulinoterapii w cukrzycy typu 2 obejmuje podawanie insuliny o przedłużonym działaniu (izofanowa – NPH lub analog długodziałający).</p> <p>W wybranych przypadkach, kiedy wprowadzenie insuliny było zbyt długo odwlekane, w wyniku czego u pacjenta występuje nasiloną hiperglikemia, a odsetek HbA1c znacznie przekracza cel terapeutyczny, można rozważyć wprowadzenie od razu mieszanek insulinowych lub intensywnej insulinoterapii, która powinna być brana pod uwagę szczególnie u pacjentów w relatywnie młodym wieku o drugim oczekiwanim okresie przeżycia. Nie ma obecnie przekonujących dowodów na większą efektywność terapeutyczną lub bezpieczeństwo mieszanek ludzkich bądź analogowych. Ostateczny wybór preparatu powinien mieć charakter indywidualny, z uwzględnieniem preferencji pacjenta dotyczących liczby posiłków oraz kosztów terapii.</p> <p>Intensywną insulinoterapię realizuje się według podobnych zasad we wszystkich typach cukrzycy za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny w ciągu doby lub przy użyciu osobistej pompy do ciągłej podskórnej infuzji insuliny.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u> A – Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej; dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych. Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine uniwersytetu w Oksfordzie. Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloośrodkowej próby klinicznej; dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych. B – Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru; dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych. Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case-control). C – Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań: dowody z randomizowanych prób klinicznych z > 1 poważnym lub > 3 mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki; dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędów (takich jak seria przypadków porównana z historyczną grupą kontrolną); dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków. Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem. E - Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne.</p>
ADA 2020 (USA)	<p><u>Wytyczne dotyczą standardów opieki medycznej dla dzieci i młodzieży z cukrzycą</u></p> <p><u>Cukrzyca typu 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 zaleca się zindywidualizowaną terapię żywieniową jako podstawowy element ogólnego planu leczenia. [A] • Większość dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 powinna być leczona intensywnymi schematami podawania insuliny, w postaci wielokrotnych codziennych wstrzyknięć lub ciągłych podskórnych wlewów insuliny. [A] • Wszystkie dzieci i młodzież z cukrzycą typu 1 powinny samodzielnie monitorować poziom glukozy wiele razy dziennie (do 6–10 razy dziennie). [B] • U wszystkich chorych należy rozważyć ciągłe monitorowanie glikemii (CGM) jako dodatkowe narzędzie pomagające poprawić kontrolę glikemii. Korzyści CGM korelują z przestrzeganiem zaleceń ciągłego użytkowania urządzenia. [B] • Zautomatyzowane systemy podawania insuliny prawdopodobnie poprawiają kontrolę glikemii i zmniejszają ryzyko hipoglikemii u dzieci – należy je rozważyć u dzieci z cukrzycą typu 1. [B] <p><u>Cukrzyca typu 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Młodzież z cukrzycą typu 2 i ich rodziny powinny otrzymać kompleksową edukację w zakresie samodzielnego leczenia cukrzycy oraz wsparcie, które jest specyficzne dla młodzieży z cukrzycą typu 2. [B] • Odżywianie młodzieży z cukrzycą typu 2, podobnie jak w przypadku wszystkich dzieci, powinno koncentrować się na zdrowych wzorcach żywieniowych, które kładą nacisk na spożywanie bogatej w składniki odżywcze żywności wysokiej jakości oraz zmniejszone spożycie wysokokalorycznej i ubogiej w składniki odżywcze żywności, zwłaszcza napojów z dodatkiem cukru. [B] • W momencie rozpoznania cukrzycy typu 2, jako uzupełnienie terapii stylu życia, należy rozpocząć leczenie farmakologiczne. [A] • Chorzy z wyraźną hiperglikemią (poziom glukozy we krwi >250 mg/dl, A1C≥8,5%) bez kwasicy w momencie diagnozy, ale z objawami (wielomocz, polydypsja, nokturia i/lub utrata wagi) powinni być początkowo leczeni insuliną bazową z włączeniem i podwyższaniem dawki metforminy. [B] • U chorych z ketozą/kwasicą ketonową należy jak najszybciej rozpocząć leczenie podskórne lub dożylną insuliną w celu szybkiego skorygowania hiperglikemii i zaburzeń metabolicznych. Po skorygowaniu kwasicy należy rozpocząć leczenie metforminą i kontynuować leczenie insuliną. [A] • W przypadku nieosiągnięcia celów glikemicznych podczas stosowania metforminy (z lub bez insuliny) należy rozważyć terapię liraglutylem (agonista receptora GLP-1) u dzieci w wieku ≥10 lat, jeśli w wywiadzie chorobowym lub rodzinnym nie występuje rdzeniasty rak tarczycy lub mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu 2. [A] • U chorych leczonych insuliną bazową w dawce 1,5 jednostki/kg/dobę, którzy nie osiągają docelowego poziomu HbA1c należy zastosować wielokrotne codzienne wstrzyknięcia insuliny bazowej i insuliny bolus przed posiłkami. [E]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • U chorych leczonych początkowo insuliną i metforminą, którzy osiągają cele glikemiczne (własne pomiary stężenia/monitorowanie glukozy we krwi) można zmniejszyć dawkę insuliny w ciągu 2-6 tygodni, zmniejszając dawkę insuliny o 10–30% co kilka dni. [B] <p><i>Poziom dowodów:</i> <i>A – Jasne dowody z dobrze przeprowadzonych, dających się uogólnić, randomizowanych, kontrolowanych badań, które mają odpowiednią moc, w tym: dowody z dobrze przeprowadzonych wieloośrodkowych badań i/lub dowody z metaanaliz, które obejmowały ocenę jakości; Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. zasada „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine na University of Oxford; Dodatkowe dowody z dobrze przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych badań, w tym: dowody z dobrze przeprowadzonych badań jedno- lub wieloośrodkowych oraz dowody z metaanaliz, które obejmowały ocenę jakości.</i> <i>B – Dodatkowe dowody z dobrze przeprowadzonych badań kohortowych: dowody z dobrze przeprowadzonych prospektywnych badań kohortowych lub rejestrów, dowody z dobrze przeprowadzonych metaanaliz badań kohortowych; Dodatkowe dowody z dobrze przeprowadzonych badań kliniczno-kontrolnych.</i> <i>C – Dodatkowe dowody pochodzące ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań: dowody z randomizowanych badań klinicznych wykazujące co najmniej jedną poważną lub trzy lub więcej drobnych wad metodologicznych, które mogą unieważnić wyniki, dowody z badań obserwacyjnych o wysokim potencjale błędów systematycznego (tj. serie przypadków w porównaniu z historycznymi grupami kontrolnymi), dowody z serii i opisów przypadków; Dowody sprzeczne z dowodami świadczącymi o danym zaleceniu.</i> <i>E – Konsensus ekspertów lub doświadczenie kliniczne.</i></p>
<p>ADA / EASD 2018/2019 (USA, Europa)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania w hiperglikemii cukrzycy typu 2</u></p> <p>Wytyczne wskazują, iż u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których po zastosowaniu doustnych leków przeciwcukrzycowych (metformina, sulfonilomocznik, tiazolidinediony) HbA1c nadal utrzymuje się powyżej normy, opcją terapeutyczną jest włączenie insuliny bazowej.</p> <p><u>Insulinoterapia</u></p> <p>Dostępnych jest wiele preparatów insuliny o różnym czasie działania. Insuliny „ludzkie” (NPH, zwykle [R] i wstępnie zmieszane kombinacje NPH i R) są insulinami ludzkimi pochodzącymi z rekombinacji DNA, natomiast analogi insuliny zostały zaprojektowane tak, aby zmieniać początek lub czas działania. Skuteczność insuliny w dużym stopniu zależy od jej odpowiedniego stosowania, doboru i szkolenie pacjentów, dostosowania dawki do zmian w diecie, aktywności lub masy ciała.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insulina bazowa (insulina podstawowa) – insulina o dłuższym czasie działania, która ma na celu pokrycie podstawowego zapotrzebowania organizmu na insulinę metaboliczną, w przeciwieństwie do insuliny w postaci bolusa lub insuliny posiłkowej, których celem jest zmniejszenie wahań glikemii po posiłkach. U pacjentów z cukrzycą typu 2 preferowaną początkową postacią insuliny jest insulina podstawowa. Opcje obejmują podawanie raz lub dwa razy dziennie insuliny NPH o pośrednim czasie działania lub detemir oraz podawanie raz dziennie insulina glargine (100 U lub 300 U) lub insuliny degludec (100 U lub 200 U). Długodziałające analogi insuliny (degludec, glargine, detemir) mają umiarkowanie niższe bezwzględne ryzyko hipoglikemii w porównaniu z insuliną NPH, ale kosztują więcej. Jednak w rzeczywistych warunkach, w których pacjenci są leczeni zgodnie z konwencjonalnymi celami leczenia, rozpoczęcie NPH w porównaniu z insuliną detemir lub glargine nie zwiększyło liczby wizyt na izbach przyjęć związanych z hipoglikemią ani przyjęć do szpitala. Porównując insulinę ludzką i analogową, różnice w kosztach mogą być duże, podczas gdy różnice w ryzyku hipoglikemii są niewielkie, a różnice w skuteczności leczenia minimalne. <p>Insulina degludec wiąże się z mniejszym ryzykiem ciężkiej hipoglikemii w porównaniu z insuliną glargine U100 w przypadku intensywnej kontroli glikemii u pacjentów z długotrwałą cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej.</p> <p>Nie u wszystkich pacjentów poziom glukozy we krwi jest odpowiednio kontrolowany za pomocą insuliny bazalnej. W szczególności pacjenci z wyższą wartością HbA1c przed leczeniem, wyższym BMI, dłuższym czasem trwania choroby i większą liczbą doustnych leków obniżających stężenie glukozy mogą wymagać zintensyfikowanej terapii.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inne rodzaje insuliny: preparaty insuliny krótko i szybko działającej podawane w porze posiłku są na ogół stosowane w celu zintensyfikowania terapii insuliną podstawową u pacjentów, którzy nie osiągają docelowych wartości glikemii. Opcje obejmują ludzką zwykłą insulinę, różne analogi (aspart, glulizyna i lispro), preparaty (szybsza insulina aspart, lispro 200 U), leki biopodobne (lispro) i insuliny o różnych drogach podawania (wziewne). Szybko działające analogi insuliny mają nieznacznie mniejsze ryzyko hipoglikemii w porównaniu ze zwykłą insuliną ludzką, ale ich koszt jest wyższy. Dostępne są różne wstępnie zmieszane formuły ludzkich i analogowych insulin, które są nadal szeroko stosowane w niektórych regionach, chociaż mają one zwykle zwiększone ryzyko hipoglikemii w porównaniu z samą insuliną podstawową. <p><i>Poziom dowodów: nie wskazano</i></p>
<p>ISPAD 2018a (międzynarodowe)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące insulinoterapii u dzieci i młodzieży z cukrzycą</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie insuliną należy rozpocząć jak najszybciej po rozpoznaniu (zwykle w ciągu 6 godzin, jeśli występuje ketonuria), aby zapobiec dekompensacji metabolicznej i cukrzycowej kwasicy ketonowej. [A] • U dzieci i młodzieży, złotym standardem dla wszystkich grup wiekowych stały się schematy intensywnej insulinoterapii prowadzone jako kombinacja wielokrotnych codziennych wstrzyknięć lub terapia pompą z różnicowaniem insuliny podstawowej i posiłkowej w celu uzyskania optymalnej kontroli metabolicznej. [E] • W celu osiągnięcia optymalnej kontroli metabolicznej, terapia insuliną powinna być dostosowana indywidualnie dla każdego pacjenta. [D/E] • Poprawa kontroli glikemii dzięki intensywnemu leczeniu insuliną zmniejsza ryzyko ostrych i odległych pow. kłaf.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>[A] Nie ma powodu, aby sądzić, że nie dotyczy to również młodszych dzieci. [E]</p> <ul style="list-style-type: none"> • We wszystkich grupach wiekowych, należy dążyć do zastąpienia fizjologicznego wydzielania insuliny oraz optymalnej kontroli glikemii przy zastosowaniu dostępnych insulin bazowych i posiłkowych. [A] U dzieci i młodzieży nie należy stosować mieszanek insulinowych. [C] • Niezależnie od wybranego schematu podawania insuliny, musi być on wsparty kompleksową edukacją odpowiednią do wieku, dojrzałości i indywidualnych potrzeb dziecka i rodziny. [E] • Należy dążyć do zapewnienia odpowiedniej dawki insuliny przez 24h w celu pokrycia podstawowego zapotrzebowania oraz wyższej dawki insuliny w celu dopasowania do efektów glikemicznych posiłków. [E] • Podawania insuliny przed posiłkiem jest lepsze niż po posiłku i powinno być preferowane, jeśli to możliwe. [C] Codzienna dawka insuliny różni się znacznie między poszczególnymi osobami i zmienia się w czasie, dlatego wymaga regularnej oceny. [E] • Wszystkie dzieci powinny mieć dostęp do insuliny szybko działającej lub zwykłej na wypadek nagłej potrzeby. [E] <p>Poziom dowodów: <i>A – Jasne dowody z dobrze przeprowadzonych, dających się uogólnić, randomizowanych, kontrolowanych badań, które mają odpowiednią moc, w tym: badania wieloośrodkowe, metaanalizy obejmujące oceny jakości, przekonujące dowody nieeksperymentalne (tj. zasada „wszystko albo nic”) opracowane przez Centre for Evidence-Based Medicine w Oksfordzie; Dodatkowe dowody z dobrze przeprowadzonych, randomizowanych, kontrolowanych badań, które mają odpowiednią moc, w tym: dobrze przeprowadzone badania wieloośrodkowe.</i> <i>B – Dodatkowe dowody z dobrze przeprowadzonych badań kohortowych, w tym: badania kohortowe lub rejestry, metaanalizy badań kohortowych; Dodatkowe dowody z dobrze przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego.</i> <i>C – Dodatkowe dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań, w tym: randomizowane badania kliniczne z jedną poważną lub trzema pomniejszymi wadami metodologicznymi, które mogą unieważnić wyniki, badania obserwacyjne o dużym potencjale błędów systematycznego, serie i opisy przypadków; Dowody sprzeczne z dowodami świadczącymi o danym zaleceniu.</i> <i>E – Konsensus ekspertów lub doświadczenie kliniczne.</i></p>
<p>ISPAD 2018b (międzynarodowe)</p>	<p>Wytyczne dotyczące cukrzycy typu 2 u dzieci i młodzieży</p> <ul style="list-style-type: none"> • W momencie diagnozy cukrzycy typu 2 należy zalecić zmianę stylu życia. [A] • Początkowe leczenie farmakologiczne u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 powinno obejmować metforminę i insulinę w monoterapii lub w skojarzeniu, w zależności od stopnia hiperglikemii i zaburzeń metabolicznych oraz obecności lub braku ketozy/kwasicy ketonowej. [B] <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci stabilni metabolicznie (HbA1c < 8,5 i brak objawów) powinni rozpocząć leczenie od metforminy. [A] - u pacjentów z ketozą/ketonurią/kwasicyą ketonową należy rozpocząć podawanie insuliny podskórnie lub dożylnie w celu szybkiego skorygowania nieprawidłowości metabolicznych. [A] • Celem leczenia powinno być HbA1c < 7,0% (< 47,5 mmol/mol). [B] • Należy regularnie wykonywać samodzielne pomiary stężenia glukozy we krwi (ang. self-monitoring of blood, SMBG). Częstość SMBG powinna być zindywidualizowana na podstawie stopnia kontroli glikemii oraz dostępnych zasobów. Korzyści CGM nie były oceniane w populacji chorych z cukrzycą typu 2, która rozwinęła się w młodym wieku. [E] • W przypadku braku kontroli (HbA1c < 7% (< 47,5 mmol/mol)) po 4 miesiącach leczenia metforminą, należy rozważyć dołączenie insuliny bazowej (lub insuliny o pośrednim czasie działania, kiedy insulina bazowa nie jest dostępna). [A] • Jeśli cel leczenia nie zostanie osiągnięty w przypadku stosowania metforminy i insuliny bazowej (do 1,5 U/kg), należy wprowadzić podawanie i miareczkowanie insuliny posiłkowej w celu osiągnięcia HbA1c < 7%. [B] • Inne środki farmakologiczne nie są zatwierdzone do stosowania w tej populacji chorych i ich rola w leczeniu u chorych z cukrzycą typu 2, która rozwinęła się w młodym wieku, nie została określona. [E] <ul style="list-style-type: none"> - Nie zaleca się stosowania pochodnych sulfonylomocznika ze względu na zwiększone ryzyko hipoglikemii i szybszej utraty funkcji komórek β. [A] <p>Poziom dowodów: <i>A – Jasne dowody z dobrze przeprowadzonych, dających się uogólnić, randomizowanych, kontrolowanych badań, które mają odpowiednią moc, w tym: badania wieloośrodkowe, metaanalizy obejmujące oceny jakości, przekonujące dowody nieeksperymentalne (tj. zasada „wszystko albo nic”) opracowane przez Centre for Evidence-Based Medicine w Oksfordzie; Dodatkowe dowody z dobrze przeprowadzonych, randomizowanych, kontrolowanych badań, które mają odpowiednią moc, w tym: dobrze przeprowadzone badania wieloośrodkowe.</i> <i>B – Dodatkowe dowody z dobrze przeprowadzonych badań kohortowych, w tym: badania kohortowe lub rejestry, metaanalizy badań kohortowych; Dodatkowe dowody z dobrze przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego.</i> <i>C – Dodatkowe dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań, w tym: randomizowane badania kliniczne z jedną poważną lub trzema pomniejszymi wadami metodologicznymi, które mogą unieważnić wyniki, badania obserwacyjne o dużym potencjale błędów systematycznego, serie i opisy przypadków; Dowody sprzeczne z dowodami świadczącymi o danym zaleceniu.</i> <i>E – Konsensus ekspertów lub doświadczenie kliniczne.</i></p>
<p>ISPAD 2017 (międzynarodowe)</p>	<p>Wytyczne dotyczące postępowania w cukrzycy u dzieci w wieku przedszkolnym</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecany docelowy poziom hemoglobiny A1c (HbA1c) dla wszystkich dzieci z cukrzycą typu 1, w tym dzieci w wieku przedszkolnym, powinien wynosić < 7,5% (< 58 mmol / mol). [B] • Należy stosować intensywną insulinoterapię, tj. możliwie najbliższą fizjologicznemu zastępowaniu insuliny dawkami insuliny przedposiłkowej i insuliną podstawową, z częstym monitorowaniem stężenia glukozy

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																					
	<p>i schematami podawania insuliny dostosowanymi do posiłków. [C]</p> <ul style="list-style-type: none"> - preferowaną metodą podawania insuliny u małych dzieci (w wieku <7 lat) z cukrzycą typu 1 jest Leczenie pompą insulinową. Jeśli terapia za pomocą pompy nie jest dostępna, od samego początku cukrzycy należy stosować wielokrotne wstrzyknięcia w ciągu dnia (MDI), z uwzględnieniem portu wstrzyknięcia. [E] - w przypadku dzieci w wieku przedszkolnym stosujących intensywną insulinoterapię preferowane jest przedposiłkowe podanie insuliny w bolusie, podawanej w celu korekcji, jeśli poziom glukozy we krwi jest wysoki i przynajmniej przez część posiłku, niż podanie całej dawki w trakcie lub po posiłku. [C] - małe dawki insuliny u dzieci w wieku przedszkolnym mogą wymagać rozcieńczenia insuliny w celu precyzyjnego dawkowania. [F] - ciągłe monitorowanie glukozy (CGM) może być pomocne w dostosowywaniu dawek insuliny. Jeśli CGM nie jest możliwe, zwykle potrzeba 7 do 10 kontroli stężenia glukozy w osoczu dziennie, aby uzyskać zadowalającą kontrolę glikemii. [E] <ul style="list-style-type: none"> • Modyfikacje związane ze stylem życia, mające na celu zmniejszenie ryzyka późniejszej choroby sercowo-naczyniowej u dzieci z cukrzycą typu 1, są potrzebne i powinny być skierowane do całej rodziny, a nie tyko do pacjenta. [C] • Optymalna kontrola glikemii, obejmująca minimalizację zarówno hipoglikemii, jak i hiperglikemii, zapewni dziecku najlepszą możliwość koncentracji, uczestnictwa i uczenia się w przedszkolu i szkole. [C] <p>Wytyczne wskazują, iż zalecenia dotyczące leczenia insuliną dla dzieci w wieku przedszkolnym są zasadniczo podobne do zaleceń dla starszych dzieci i młodzieży, ale należy wziąć pod uwagę aspekty zależne od wieku. Na całym świecie większość dzieci w wieku przedszkolnym chorych na cukrzycę stosuje zastrzyki z insuliny. U wielu z nich należy rozważyć użycie pompy insulinowej, jednakże w wielu przypadkach stosowana jest terapia iniekcyjna: we wczesnym przebiegu choroby w okresie remisji; u dzieci, które korzystały z pompy insulinowej, ale doświadczyły awarii pompy lub reakcji skórnych; w przypadku braku doświadczenia zespołu diabetologicznego w używaniu pomp w tej grupie wiekowej oraz w przypadku dzieci mieszkających w regionach o ograniczonych zasobach, gdzie pompy insulinowe są niedostępne.</p> <p>Pompy insulinowe zapewniają zarówno większą elastyczność w dawkowaniu insuliny, jak i lepsze sposoby dostarczania bardzo małych, precyzyjnych dawek insuliny niż stosowanie zastrzyków i dlatego są uważane za preferowaną metodę podawania insuliny u niemowląt, małych dzieci i przedszkolaków z cukrzycą (choć w wcześniejszych randomizowanych badaniach nie wykazały wpływu na kontrolę glikemii). Jeśli terapia pompą nie jest dostępna, można zastosować wielokrotne codzienne wstrzyknięcia (MDI).</p> <p>W przypadku stosowania zastrzyków do leczenia insuliną, przy opracowywaniu zindywidualizowanego schematu dawkowania podstawowego należy wziąć pod uwagę specjalny dobowy schemat zapotrzebowania na insulinę u dzieci w wieku przedszkolnym. Niskie zapotrzebowanie na insulinę i tendencja do niskiego poziomu glukozy są często najbardziej widoczne w nocy, zwłaszcza między 3 a 6 rano. Dzieci w wieku przedszkolnym często potrzebują dużo więcej insuliny późnym wieczorem, między 21:00 a 12:00. W przypadku MDI podstawowy analog insuliny może zmniejszyć hipoglikemię, w tym hipoglikemię nocną, w porównaniu z insuliną NPH.</p> <p>W wytycznych wymieniono możliwe do zastosowania u dzieci analogi insuliny, zaaprobowane przez EMA i FDA. Nie wskazano jednak preferowanych insuliny. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.</p> <p>Tabela 9. Analogi insuliny zaaprobowane przez EMA i FDA dla pacjentów z różnych grup wiekowych</p> <table border="1" data-bbox="360 1290 1445 1615"> <thead> <tr> <th></th> <th>Zatwierdzony przez EMA</th> <th>Zatwierdzony przez FDA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Insulina lispro</td> <td>dorośli i dzieci (od 2 r.ż.)</td> <td>dorośli i dzieci (od 3 r.ż.)</td> </tr> <tr> <td>Insulina aspart</td> <td>≥ 2 r.ż.</td> <td>dorośli i dzieci (od 2 r.ż.)</td> </tr> <tr> <td>Insulina glulisine</td> <td>≥ 6 r.ż.</td> <td>dorośli i dzieci (od 4 r.ż.)</td> </tr> <tr> <td>Insulina detemir</td> <td>≥ 1 r.ż.</td> <td>dorośli i dzieci (od 2 r.ż.)</td> </tr> <tr> <td>Insulina glargine</td> <td>≥ 2 r.ż.</td> <td>dorośli i dzieci (od 6 r.ż.)</td> </tr> <tr> <td>Insulina degludec</td> <td>≥ 1 r.ż.</td> <td>≥ 1 r.ż.</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Poziom dowodów:</i> A – Jasne dowody z dobrze przeprowadzonych, dających się uogólnić, randomizowanych, kontrolowanych badań, które mają odpowiednią moc, w tym: badania wielośrodkowe, metaanalizy obejmujące oceny jakości, przekonujące dowody nieeksperymentalne (tj. zasada „wszystko albo nic”) opracowane przez Centre for Evidence-Based Medicine w Oksfordzie; Dodatkowe dowody z dobrze przeprowadzonych, randomizowanych, kontrolowanych badań, które mają odpowiednią moc, w tym: dobrze przeprowadzone badania wielośrodkowe. B – Dodatkowe dowody z dobrze przeprowadzonych badań kohortowych, w tym: badania kohortowe lub rejestry, metaanalizy badań kohortowych; Dodatkowe dowody z dobrze przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego. C – Dodatkowe dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań, w tym: randomizowane badania kliniczne z jedną poważną lub trzema pomniejszymi wadami metodologicznymi, które mogą unieważnić wyniki, badania obserwacyjne o dużym potencjale błędów systematycznego, serie i opisy przypadków; Dowody sprzeczne z dowodami świadczącymi o danym zaleceniu. E – Konsensus ekspertów lub doświadczenie kliniczne.</p>		Zatwierdzony przez EMA	Zatwierdzony przez FDA	Insulina lispro	dorośli i dzieci (od 2 r.ż.)	dorośli i dzieci (od 3 r.ż.)	Insulina aspart	≥ 2 r.ż.	dorośli i dzieci (od 2 r.ż.)	Insulina glulisine	≥ 6 r.ż.	dorośli i dzieci (od 4 r.ż.)	Insulina detemir	≥ 1 r.ż.	dorośli i dzieci (od 2 r.ż.)	Insulina glargine	≥ 2 r.ż.	dorośli i dzieci (od 6 r.ż.)	Insulina degludec	≥ 1 r.ż.	≥ 1 r.ż.
	Zatwierdzony przez EMA	Zatwierdzony przez FDA																				
Insulina lispro	dorośli i dzieci (od 2 r.ż.)	dorośli i dzieci (od 3 r.ż.)																				
Insulina aspart	≥ 2 r.ż.	dorośli i dzieci (od 2 r.ż.)																				
Insulina glulisine	≥ 6 r.ż.	dorośli i dzieci (od 4 r.ż.)																				
Insulina detemir	≥ 1 r.ż.	dorośli i dzieci (od 2 r.ż.)																				
Insulina glargine	≥ 2 r.ż.	dorośli i dzieci (od 6 r.ż.)																				
Insulina degludec	≥ 1 r.ż.	≥ 1 r.ż.																				
IDF 2017 (międzynarodowe)	<p>Wytyczne dotyczące w cukrzycy u dzieci i młodzieży Insulinoterapia</p>																					

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Cukrzyca typu 1 - insulinoterapia</p> <p>W wytycznych wskazano dostępne rodzaje insulin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • insuliny ludzkie: <ul style="list-style-type: none"> - szybko działające, np. Actrapid, Humulin R, Insuman Rapid; - insuliny o przedłużonym działaniu (NPH), np. Humulin NPH, Protaphane, Insulatard; - mieszanki insulin krótko działających i o przedłużonym działaniu, zwykle w proporcjach 30/70 lub 25/75; • analogi insulin: <ul style="list-style-type: none"> - szybko działające, np. Aspart, Glulisine, Lispro; - długo działające, np. Glargine, Detemir. <p>Najczęściej stosowane schematy stosowania insulin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insulina podawana dwa razy dziennie przy zastosowaniu insuliny krótko i pośredniej działającej (jeśli te insuliny nie zawsze są dostępne, jako alternatywny schemat można zastosować wstępnie zmieszaną insulinę). • Schemat bolusa podstawowego (preferowana opcja) – z insuliną krótko działającą podawaną z głównymi posiłkami (zwykle trzy razy dziennie) i insuliną o pośrednim czasie działania podawaną raz lub dwa razy dziennie (wieczorem lub rano i wieczorem). • Insulinę można również podawać za pomocą pompy insulinowej, ale jest to bardzo kosztowne i wymaga specjalistycznej edukacji w celu rozpoczęcia i monitorowania terapii. <p><i>Poziom dowodów: nie wskazano</i></p>
<p>SIGN 2017 (Szkocja)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania w cukrzycy</u></p> <p><u>Cukrzyca typu 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schemat zintensyfikowanego leczenia dorosłych chorych na cukrzycę typu 1 powinien obejmować a bo zwykle ludzkie, a bo szybko działające analogi insuliny. [B] • Podstawowe analogi insuliny są zalecane u osób dorosłych z cukrzycą typu 1, u których występuje ciężka lub nocna hipoglikemia i które stosują intensywny schemat podawania insuliny. Dorośli z cukrzycą typu 1, u których nie występuje ciężka lub nocna hipoglikemia, mogą stosować podstawowe analogi lub insulinę NPH. [B] • Dzieci i młodzież mogą stosować analogi insuliny (szybko działające i podstawowe), zwykłą insulinę ludzką i preparaty NPH lub ich odpowiednie połączenie. [B] • Schemat podawania insuliny powinien być dostosowany indywidualnie do dziecka, aby uzyskać jak najlepszą kontrolę glikemii bez wyłączenia hipoglikemii. [C] • Schemat CSII wiąże się ze niewielką poprawą kontroli glikemii i należy go rozważyć u pacjentów, którzy nie są w stanie osiągnąć swoich docelowych wartości glikemii. [A] • Terapię CSII należy rozważyć u pacjentów, u których występują nawracające epizody ciężkiej hipoglikemii. [B] • Aby zmniejszyć ryzyko długoterminowych powikłań mikronaczyniowych, celem dla wszystkich młodych ludzi chorych na cukrzycę jest optymalizacja kontroli glikemii do prawidłowego poziomu. [A] <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p>1⁺⁺ – wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku błędów;</p> <p>1⁺ – dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT o niskim ryzyku błędów;</p> <p>1 – metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT o wysokim ryzyku błędów;</p> <p>2⁺⁺ – wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych, wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o bardzo niskim ryzyku błędów oraz bardzo wysokim prawdopodobieństwem związku przyczynowego;</p> <p>2⁺ – dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o niskim ryzyku błędów oraz umiarkowanym prawdopodobieństwem związku przyczynowego;</p> <p>2 – badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o wysokim ryzyku błędów oraz znaczącym prawdopodobieństwem braku związku przyczynowego;</p> <p>3 – badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków;</p> <p>4 – opinie ekspertów.</p> <p><i>Stopnie rekomendacji:</i></p> <p>A – co najmniej 1 metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie RCT z poziomu 1⁺⁺ oraz bezpośrednio stosowane do grupy docelowej lub zbiór dowodów składający się głównie z badań ocenionych jako 1⁺, bezpośrednio stosowane do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników;</p> <p>B – zbiór dowodów, w tym badania ocenione jako 2⁺, bezpośrednio stosowane do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 1⁺⁺ lub 1⁺;</p> <p>C – zbiór dowodów, w tym badania ocenione jako 2⁺, bezpośrednio stosowane do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 2⁺⁺;</p> <p>D – dowody z poziomu 3 lub 4, lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 2⁺.</p>
<p>SIGN 2017a (Szkocja)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania w cukrzycy typu 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Po rozpoczęciu leczenia insuliną, leczenie doustne metforminą powinno być kontynuowane w celu utrzymania lub poprawy kontroli glikemii. [1⁺⁺, 1⁺] <p>Należy rozważyć przerwanie lub ograniczenie leczenia pochodnymi sulfonilomocznika po rozpoczęciu leczenia insuliną. Korzyści i ryzyko związane z kontynuacją stosowania innych leków obniżających stężenie glukozy należy również na tym etapie przeanalizować indywidualnie.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Podczas dodawania insuliny do metforminy należy stosować raz dziennie insulinę NPH przed snem. Stosowanie analogów insuliny bazowej należy rozważyć w zależności od ryzyka hipoglikemii, na przykład u osób, u których występują nawracające epizody hipoglikemii lub u osób wymagających pomocy przy wstrzyknięciach insuliny. [1⁺⁺, 1⁺] • Rozpoczynając terapię insuliną, należy rozpocząć podawanie insuliny bazalnej przed snem, a dawkę dostosowywać do porannej (na czczo) glukozy. Jeśli poziom HbA1c nie osiąga docelowego poziomu, należy rozważyć dodanie insuliny posiłkowej. [1⁺⁺, 1⁺] • Podczas intensyfikacji schematów leczenia można stosować rozpuszczalną insulinę ludzką lub szybko działające analogi insuliny w celu poprawy lub utrzymania kontroli glikemii. [1⁺] <p><i>Poziom dowodów:</i> 1⁺⁺ – wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku błędów; 1⁺ – dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT o niskim ryzyku błędów; 1 – metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT o wysokim ryzyku błędów; 2⁺⁺ – wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych, wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o bardzo niskim ryzyku błędów oraz bardzo wysokim prawdopodobieństwem związku przyczynowego; 2⁺ – dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o niskim ryzyku błędów oraz umiarkowanym prawdopodobieństwem związku przyczynowego; 2 – badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o wysokim ryzyku błędów oraz znaczącym prawdopodobieństwem braku związku przyczynowego; 3 – badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków; 4 – opinie ekspertów.</p>
<p>NICE 2016 (Wie ka Brytania)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 i cukrzycą typu 2</u></p> <p><u>Cukrzyca typu 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schemat leczenia powinien być indywidualnie dostosowany do potrzeb pacjenta; • Od momentu diagnozy należy podawać chorym codziennie wielokrotne wstrzyknięcia insuliny w schemacie basal-bolus (tj. intensywne insulinoterapia z udziałem insuliny bazowej i w bolusie). Jeśli schemat ten nie jest odpowiedni należy rozważyć ciągły podskórny wlew insuliny (CSII lub pompa insulinowa); • Należy zachęcić dzieci i młodzież oraz członków ich rodziny lub opiekunów do odpowiedniego dostosowywania dawki insuliny po każdym oznaczeniu stężenia glukozy we krwi podczas stosowania schematu wielokrotnych codziennych wstrzyknięć insuliny; • Jeśli chory nie osiąga kontroli glikemii należy zaoferować dodatkowe wsparcie, takie jak zwiększona częstotliwość kontaktów z zespołem opieki diabetologicznej oraz, jeśli to konieczne, zaproponować alternatywny schemat podawania insuliny (wielokrotne codzienne iniekcje, CSII lub iniekcje raz, dwa lub trzy razy dziennie mieszane insuliny); • Metforminę w połączeniu z insuliną można stosować jedynie w ramach badań, ponieważ skuteczność tego leczenia skojarzonego w odniesieniu do poprawy kontroli glikemii jest niepewna; • Nie należy podawać dzieciom i młodzieży z cukrzycą typu 1 akarbozy lub pochodnych sulfonilomocznika w skojarzeniu z insuliną, ponieważ mogą zwiększać ryzyko hipoglikemii bez poprawy kontroli poziomu glukozy we krwi. <p><u>Cukrzyca typu 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Szczególnie istotna w leczeniu cukrzycy typu 2 u dzieci i młodzieży jest edukacja, przygotowanie programu leczenia czy unikanie palenia. Zalecane są również szczepienia przeciwko grypie i pneumokokom (u chorych z cukrzycą wymagających podania insuliny lub doustnych leków hiperglikemicznych); • Należy zaproponować podanie metforminy o standardowym uwalnianiu od momentu diagnozy. <p><i>Poziom dowodów: nie wskazano</i></p>

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują, że schemat leczenia cukrzycy powinien być indywidualnie dostosowany do potrzeb pacjenta.

W leczeniu dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 podstawę terapii stanowi insulinoterapia / intensywne insulinoterapia przy zastosowaniu wielokrotnych, podskórnych dawek insuliny (MDI) lub ciągłego podskórnego wlewu insuliny (CSII) prowadzonego za pomocą osobistej pompy insulinowej (PDT 2020, ADA 2020, NICE 2016), przy czym większość wytycznych jako preferowaną formę insulinoterapii u dzieci i młodzieży wskazuje CSII (PDT 2020, ADA 2020, ISPAD 2018a, ISPAD 2017).

U pacjentów z cukrzycą typu 1 preferuje się stosowanie analogów insuliny, ze względu na mniejsze ryzyko hipoglikemii (PDT 2020), natomiast nie należy stosować mieszanek insulinowych (ISPAD 2018a). Jednakże dzieci i młodzież mogą stosować analogi insuliny (szybko działające i podstawowe), zwykłą insulinę ludzką i preparaty NPH lub ich odpowiednie połączenie (SIGN 2017).

Zgodnie z wytycznymi, w leczeniu dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 stosuje się terapię żywieniową oraz leczenie farmakologiczne. Lekiem pierwszego wyboru jest metformina, następnie stosuje się drugi lek

doustny, agonistę receptora GLP-1 lub insulinę bazalną (tj. długodziałającą / podstawową) (PDT 2020, ADA 2020, ADA / EASD 2018/2019, ISPAD 2018b, SIGN 2017a).

Algorytm insulinoterapii w cukrzycy typu 2 obejmuje podawanie insuliny o przedłużonym działaniu (NPH lub analog długodziałający) (PDT 2020, ISPAD 2018b) lub stosowanie wielokrotnych codziennych wstrzyknięć insuliny bazowej i insuliny bolus przed posiłkami (ADA 2020).

Intensywną insulinoterapię realizuje się według podobnych zasad we wszystkich typach cukrzycy za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny w ciągu doby lub przy użyciu osobistej pompy do ciągłej podskórnej infuzji insuliny (PDT 2020, IDF 2017).

W wytycznych wymieniono rodzaje możliwych do zastosowania insulin, w tym insulin bazalnych: dostępne są insuliny NPH o pośrednim czasie działania (ADA / EASD 2018/2019, IDF 2017) oraz długodziałające analogi insuliny: insulina detemir i insulina glargine (ADA / EASD 2018/2019, ISPAD 2017, IDF 2017) oraz **insulina degludec** (ADA / EASD 2018/2019, ISPAD 2017). W wytycznych nie wskazano, które z wymienionych insulin długodziałających (insulina degludec, insulina detemir, insulina glargine) są preferowane w leczeniu cukrzycy u dzieci i młodzieży.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Myśliwiec Konsultant Wojewódzka w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdańsk
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<ul style="list-style-type: none"> • Insulina glargine: z grupy dzieci i młodzieży stosujących insulinę bazową, ok. 80-85% IGlar; • Insulina detemir: z grupy dzieci i młodzieży stosujących insulinę bazową, ok. 10-15% IDet; • NPH: z grupy dzieci i młodzieży stosujących insulinę bazową, ok. 5-10% NPH; • Metformina: ok. 25%; • GLP-1 RA: cukrzyca typu 2, pojedyncze przypadki, lek nierefundowany
Technologia najtańsza	insulina glargine, metformina
Technologia najskuteczniejsza	nie wskazano

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. 2020.116), we wnioskowanym wskazaniu obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- Hormony trzustki – długodziałające analogi insuliny: insulina degludec + insulina aspartam, insulina detemir, insulina glargine.

Ponadto, należy zauważyć, iż produkt leczniczy Tresiba jest aktualnie finansowany ze środków publicznych we wskazaniach: 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).

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Grupa limitowa: 14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny							
Ryzodeg, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml Penfill	05909991371562	151,20	158,76	152,97	30%	67,34
Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml (Penfill)	05909990005741	186,30	195,62	152,97	30%	104,20
Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909991201982	272,65	286,28	305,94	30%	91,78
Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml	05909990895717	171,72	180,31	152,97	30%	88,89
Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990617555	171,72	180,31	152,97	30%	88,89
Toujeo, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	10 wstrzykiwaczy SoloStar po 1,5 ml	05909991231538	481,14	505,20	458,91	30%	207,20
Tresiba FlexTouch, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 200 j/ml	3 wstrzykiwacze po 3 ml	05909991107864	224,21	235,42	183,56	30%	123,72
Tresiba Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml (Penfill)	05909991107833	186,84	196,18	152,97	30%	104,76

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena handlowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Wyżej wymienione leki są refundowane w ramach listy A1 Obwieszczenia MZ, tj. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.”.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> insulina detemir insulina glargine 	<p>„W Polsce w leczeniu cukrzycy refundowane są następujące leki przeciwcukrzycowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> metformina, pochodne sulfonilomocznika (gl klazyd, glimepiryd, glipizyd), inh bitory alfa-glukozydazy (akarboza), glukagon, inh bitory SGLT-2 (flozyny: empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna), agoniści receptora GLP-1 podawani podskórnie (semaglutyd, dulaglutyd), długodziałające analogi insuliny (insulina degludec, degludec + aspart, detemir, glargine), pozostałe insuliny (szybkodziałające analogi insuliny: insulina aspart, insulina glulisinum, insulina lispro). <p>(...)</p> <p>Glukagon zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego wskazany jest w leczeniu ciężkiej hipoglikemii, która może wystąpić u dzieci i dorosłych z cukrzycą, stosujących insulinę, a więc nie będzie stanowił komparatora dla insuliny degludec.</p> <p><u>Cukrzyca typu 1</u></p> <p>Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2020 r. chorzy z cukrzycą typu 1 bezwzględnie wymagają leczenia insuliną, a więc insulinoterapia jest jedynym sposobem leczenia u tych chorych. Dzieci z cukrzycą typu 1 powinny być leczone metodą intensywnej insulinoterapii. Metoda insulinoterapii powinna być dostosowana do indywidualnych potrzeb pacjenta i zaakceptowana przez chorego oraz jego opiekunów. Metodą z wyboru jest funkcjonalna intensywna insulinoterapia prowadzona jako: ciągły podskórny wlew insuliny za pomocą osobistej pompy insulinowej (CSII) lub wielokrotne wstrzyknięcia insuliny. Zgodnie z ogólnymi zaleceniami PTD dotyczącymi</p>	<p>Nie wskazano komparatora dla populacji pediatrycznej w wieku 1-2 lata. W odniesieniu do pozostałej grupy wiekowej obejmującej oceniane wskazania – wybór zasadny.</p> <p>Komentarz pod tabelą.</p>

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<p>insulinoterapii, algorytmy wielokrotnych wstrzyknięć obejmują: insulinę krótkodziałającą lub analog szybko działający przed posiłkami; oraz insulinę o przedłużonym działaniu izofanową (NPH) lub długodziałający analog insuliny w celu zapewnienia stałego, podstawowego stężenia insuliny przed snem i/lub w godzinach porannych. Jednocześnie, zalecenia PTD wskazują, że u chorych z cukrzycą typu 1 preferowane są analogi insuliny ze względu na mniejsze ryzyko hipoglikemii. Tym samym mieszanki insulinowe nie są wymieniane jako zasadnicza opcja leczenia w cukrzycy typu 1.</p> <p>Podobnie wg wytycznych NICE 2016 dotyczących cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży pierwszą linię leczenia stanowi terapia insulinowa w schemacie basal-bolus. Zgodnie z wytycznymi ISPAD z 2018 r. mieszanki insulinowe nie są zalecane do stosowania w populacji pediatrycznej.</p> <p>W związku z powyższym, nie uwzględniono mieszanek insulinowych jako komparatora dla insuliny degludec w populacji młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 1.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi PTD dotyczącymi leczenia dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 wybór analogu insuliny szybko działającego i długodziałającego należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta, uwzględniając różnice farmakologiczne pomiędzy preparatami oraz zarejestrowane wskazania. Należy zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi PTD dotyczącymi ogólnych zasad postępowania u chorych na cukrzycę typu 1, preferowane jest stosowanie analogów insuliny ze względu na mniejsze ryzyko hipoglikemii i większy komfort życia. Zgodnie z wytycznymi ISPAD Z 2018 r. dotyczącymi leczenia insuliny u dzieci i młodzieży z cukrzycą, stosowanie długodziałających analogów insuliny związane jest z mniejszym ryzykiem hipoglikemii w porównaniu do insuliny NPH, co potwierdzają również inne wytyczne, m. in. ADA z 2020 r. i CDA z 2018 r.</p> <p>W związku z powyższym przyjęto, że komparator dla insuliny degludec, będącej długodziałającym analogiem insuliny, stanowią inne długodziałające analogi insuliny, tj. insulina detemir i insulina glargine. Preparaty te otrzymały pozytywne rekomendacje AOTMiT i są finansowane ze środków publicznych w Polsce w cukrzycy w ramach grupy limitowej „14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny” we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego w zakresie cukrzycy typu 1 (cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat).</p> <p><u>Cukrzyca typu 2</u></p> <p>Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2020 r. w leczeniu cukrzycy typu 2 dzieci i młodzieży można stosować jedynie insulinę, metforminę i analogi receptora GLP-1, ze względu na ograniczenia wiekowe wynikające z ChPL.</p> <p>Mając na uwadze pozycję insulin (w tym insuliny degludec należącej do grupy insulin bazowych) w najnowszych wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2020 r., jako leków, które nie są alternatywą dla leków doustnych i agonistów receptora GLP-1, a wyłącznie kolejnym etapem leczenia (...), w niniejszej analizie nie uwzględniono metforminy i analogów receptora GLP-1 jako komparatorów dla insuliny degludec w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2.</p> <p>Rozszerzenie istniejącego wskazania refundacyjnego w zakresie cukrzycy typu 2 obejmuje populację:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>W związku, z tym insulina NPH nie stanowi komparatora dla insuliny degludec w analizowanym wskazaniu. (...)</p> <p>Podsumowując, jako komparatory dla insuliny degludec w leczeniu cukrzycy typu 1 i typu 2 przyjęto pozostałe długodziałające analogi insuliny: insulina detemir i insulina glargine.”</p>	

W analizach wnioskodawcy zarówno w przypadku cukrzycy typu 1, jak i w przypadku cukrzycy typu 2 komparatorami są inne aktualnie finansowane w Polsce ze środków publicznych insuliny długodziałające, tj. insulina detemir i insulina glargine.

Ponadto, insulina detemir i insulina glargine są aktualnie 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. W przekazanych uzupełnieniach analiz HTA, wnioskodawca wskazał, iż „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. Szacuje się, że jedynie ok. 4% dzieci z cukrzycą typu 1 ma mniej niż 2 lata w czasie diagnozy.” W odniesieniu do dzieci w wieku od 1 do 2 r.ż. z cukrzycą typu 2 wskazano, 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. Również wytyczne ISPAD z 2018 r. 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 Myśliwiec 2018 cukrzyca typu 1 stanowi 98% przypadków cukrzycy w populacji pediatrycznej.”

Zgodnie opinią ekspercką, otrzymaną w toku prac nad niniejszą AWA, w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii, terapię produktem leczniczym Tresiba (insulina degludec) może rozpocząć część dzieci i młodzieży z grupy obecnie stosujących insulinę bazową: insulinę glargine lub insulinę detemir lub średnio długo działające insuliny izofanowe (ang. neutral protamin Hagedorn, NPH), a także część pacjentów obecnie stosujących metforminę. Również odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na możliwość stosowania jako insuliny bazowej: insuliny degludec, insuliny glargine lub insuliny detemir, bądź NPH. Wnioskodawca nie wskazał uzasadnienia dla pominięcia NPH jako komparatora dla populacji z cukrzycą typu 1.

Ostatecznie, zdaniem analityków Agencji, wybór komparatorów dla populacji z cukrzycą typu 1 oraz populacji z cukrzycą typu 2 należy uznać za zasadny.

Wnioskodawca w dalszych częściach analiz (tj. analizie klinicznej, analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet) zachował spójność wyboru komparatorów.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była „ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania insuliny degludec (Tresiba) w następującym wskazaniu: cukrzyca typu I 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.”

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • „pacjenci w wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą typu 1 • pacjenci w wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq8% oraz pacjenci w wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii <ul style="list-style-type: none"> - w ramach strategii poszukiwania badań z uwagi na spodziewany brak dedykowanych badań przeprowadzonych w specyficznej zawężonej populacji chorych kryteria włączenia rozszerzono do populacji chorych w wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą typu 2” 	„badania przeprowadzone w populacji chorych z Chin lub Japonii”	Zdefiniowane przez wnioskodawcę kryteria włączenia nie obejmują całej wnioskowanej populacji: młodzieży z cukrzycą typu 1 lub typu 2 w wieku od 17 do 18 r.ż.
Interwencja	„insulina degludec (Tresiba) w schemacie i dawkowaniu zgodnym z ChPL”	„badania, w których chorzy przyjęli pojedynczą dawkę analizowanej interwencji”	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • insulina glargine • insulina detemir 	Nie określono.	Patrz komentarz analityków Agencji w rozdz. 3.6. niniejszej AWA.
Punkty końcowe	<p>„Ocena skuteczności klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kontrola glikemii: <ul style="list-style-type: none"> - poziom HbA1c – zmiana w stosunku do wartości początkowej; - poziom FPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej; - poziom SMPG - zmiana w stosunku 	<ul style="list-style-type: none"> • „badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych • badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów 	W kryteriach włączenia zdefiniowanych przez wnioskodawcę nie odniesiono się do jakości i długości życia pacjentów.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>do wartości początkowej;</p> <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie, • poważne zdarzenia niepożądane łącznie, • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, • hipoglikemia, • hiperglikemia, • ketoza, • masa ciała – zmiana w stosunku do wartości początkowej.” 	leczenia”	
Typ badań	<p>„Do analizy <u>efektywności klinicznej</u> w przypadku cukrzycy typu 1 włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prospektywne, • z randomizacją, • z grupą kontrolną. <p>W przypadku cukrzycy typu 2, z uwagi na znacznie mniejszą skalę problemu zdrowotnego, a tym samym spodziewany brak badań randomizowanych, poszukiwano także badań z niższego poziomu wiarygodności, tj.: badań eksperymentalnych bez randomizacji, badań jednoramiennych i obserwacyjnych.”</p> <p><u>Efektywność praktyczna</u></p> <p>„(...) poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie insuliny degludec w analizowanej populacji chorych (chorzy w wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą typu 1 i/lub chorzy w wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą typu 2).”</p> <p><u>Badania wtórne</u></p> <p>„(...) włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej (spośród MEDLINE, EMBASE, Cochrane) oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo insuliny degludec w populacji chorych w wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą typu 1 i/lub populacji chorych w wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą typu 2 zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych”</p>	<ul style="list-style-type: none"> • „poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, opisy przypadków, • doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań)” 	Brak uwag.
Inne kryteria	„Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim”	„publikacje w językach innych niż język polski i język angielski”	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library i Centre for Reviews and Dissemination. Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC), All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) przeprowadzono wyszukiwanie niezależnych raportów oceny technologii medycznej (ang. health technology assessment, HTA). Dodatkowo, w celu zidentyfikowania zakończonych, ale nieopublikowanych badań, przeszukano rejestry badań klinicznych: clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu.

Wskazano, iż w procesie wyszukiwania korzystano również z odniesień bibliograficznych zawartych w publikacjach badań pierwotnych oraz z wyszukiwarek internetowych. Jako datę wyszukiwania w bazach medycznych wskazano 1.09.2020 r., wyszukiwanie badań wtórnych na stronach wybranych agencji HTA przeprowadzono 4.09.2020 r., natomiast rejestry badań klinicznych przeszukano 15.09.2020 r.

Poinformowano także, iż „konsultowano się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym badań i danych nieopublikowanych)”.

Nie przedstawiono słów kluczowych, daty przeszukiwania oraz liczby odnalezionych rekordów dla wyszukiwań przeprowadzonych za pomocą wyszukiwarek internetowych.

Strategię wyszukiwania opracowano poprawnie poprzez połączenie słów kluczowych dla interwencji i populacji. Nie stosowano filtrów, nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji.

Selekcję badań przeprowadziły dwie niezależnie pracujące osoby, które rozbieżności rozwiązywały w drodze konsensusu (osiągnięto 100% zgodności między analitykami wnioskodawcy), co jest zgodne z polskimi wytycznymi HTA. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

W Agencji, w dniu 4.01.2021 r., przeprowadzono wyszukiwanie weryfikacyjno-aktualizujące dotyczące ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące bazy medyczne: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. W wyniku wyszukiwania odnaleziono badanie dotyczące skuteczności praktycznej spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy i niewłączone do tego przeglądu: Kochar 2018. Zostało ono opisane przez wnioskodawcę w ramach uzupełnienia analiz.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją, oceniające insulinę degludec w porównaniu z insuliną detemir w populacji pediatrycznej w wieku od 1 do 17 r.ż. z cukrzycą typu 1: badanie BEGIN Young 1 (opisane w 3 publikacjach pełnotekstowych: Thalange 2015, Thalange 2019 i Thalange 2019b oraz 5 abstraktach: Thalange 2014, Thalange 2014b, Thalange 2015b, Thalange 2016 i Thalange 2017, a także w przekazanych materiałach wnioskodawcy: Clinical Trial Report (CTR)).

W AKL wnioskodawcy uwzględniono także 7 badań dotyczących efektywności praktycznej:

- Bohn 2017, w którym porównywano cechy kliniczne pacjentów po leczeniu insuliną degludec względem wartości początkowych w populacji chorych z cukrzycą typu 1 lub typu 2 (dorośli i dzieci);
- Elahi 2019 – retrospektywne badanie, w którym oceniano wpływ na kontrolę glikemii zmiany dotychczasowego leczenia (za pomocą insuliny glargine lub insuliny detemir) na terapię insuliną degludec u chorych w wieku od 13 do 24 lat z cukrzycą typu 1 i typu 2;
- Kochar 2018 – retrospektywne badanie, do którego włączano dzieci i młodzież z cukrzycą typu 1, którzy stosowali 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;
- Predieri 2018 – retrospektywne badanie, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo insuliny degludec u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 leczonych wcześniej insuliną glargine;
- Schmitt 2020 – retrospektywna analiza danych z elektronicznej dokumentacji medycznej (Children's of Alabama), której celem była ocena wpływu zmiany leczenia z insuliny glargine na insulinę degludec na HbA1c i wskaźnik przyjęć z powodu kwasicy ketonowej w populacji w wieku 12-18 lat z cukrzycą typu 1;
- Tumini 2020 – włoskie retrospektywne badanie obserwacyjne, prowadzone w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą typu 1 leczonych insuliną degludec;
- Tumini 2020b – prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone na podstawie danych zebranych od wszystkich dzieci uczestniczących w obozie dla diabetyków w dniach 4-9 sierpnia 2017 r. we Włoszech;

oraz 1 badanie wtórne: przegląd systematyczny Holmes 2019.

Dodatkowo, w ramach dodatkowych dowodów naukowych, w AKL wnioskodawcy przedstawiono badanie Biester 2014 oceniające farmakokinetykę stosowania insuliny degludec w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 oraz 2 badania dotyczące komparatorów: badanie iDEAt2 (RCT III fazy, w którym porównano zastosowanie insuliny detemir z insuliną NPH w populacji chorych w wieku 10-17 lat z cukrzycą typu 2) i badanie Hathout 2003 (badanie retrospektywne, w którym oceniano wpływ insuliny glargine na kontrolę glikemii w populacji pediatrycznej z cukrzycą typu 1 i typu 2).

W niniejszej AWA przedstawiono wyniki odnoszące się do odnalezionych badań pierwotnych dotyczących efektywności klinicznej, badań efektywności praktycznej oraz badania wtórnego.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
BEGIN Young 1 (Thalange 2015) <u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk A/s	<p>Międzynarodowe (Bułgaria, Finlandia, Francja, Niemcy, Włochy, Japonia, Holandia, Macedonia, Rosja, Południowa Afryka, Wielka Brytania, USA), wieloośrodkowe randomizowane, badanie kliniczne fazy IIIb, typu <i>open-label</i>, z grupami równoległymi, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo insuliny degludec z insuliną detemir, stosowanych razem z insuliną aspart (bolus).</p> <ul style="list-style-type: none"> zaślepienie: brak, typ hipotezy: <i>non-inferiority</i>, okres obserwacji: 53 tyg.: <ul style="list-style-type: none"> dwa 26-tyg. okresy leczenia, 7-dniowy okres wymycia (ang. washout period) interwencja: <ul style="list-style-type: none"> insulina degludec (IDeg): podawana 1/dobę, stosowana razem z insuliną aspart, insulina detemir (IDet): podawana 1 lub 2/dobę, stosowana razem z insuliną aspart. <p>Początkowe dawki stosowanych insulin określono na podstawie dotychczas stosowanej (do momentu rozpoczęcia leczenia w badaniu) całkowitej dziennej dawki insuliny, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi ustalania dawki insuliny przedstawione w badaniu, dążąc do uzyskania stosunku dawki insuliny bazowej do insuliny posiłkowej (bolus) pomiędzy 50:50 i 30:70 bez zmniejszenia dawki podstawowej, ponieważ taki zakres jest ogólnie uważany za odpowiedni dla dzieci z cukrzycą typu 1. Stosunek insuliny bazowej do posiłkowej był określony zgodnie z uznaniem badacza.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dzieci i młodzież w wieku 1-17 lat z cukrzycą typu 1; stosowanie insulinoterapii w dowolnym schemacie przez co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania, bez jednoczesnego stosowania doustnych leków przeciwcukrzycowych; stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c) $\leq 11\%$. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 360:</p> <ul style="list-style-type: none"> IDeg: 174, IDet: 176 (w tym 1 pacjent wykluczony z badania przed rozpoczęciem terapii) 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana stężenia HbA1c po 26 tyg. terapii względem baselinewartości wyjściowych <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana FPG, profil SMBG, profil bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AEs), epizody hipoglikemii, hiperglikemia, hiperglikemia z podwyższonym stężeniem ketonów ($> 1,5$ mmol/L), dawka insuliny, masa ciała.
Skuteczność praktyczna			
Schmitt 2020 <u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania zewnętrznego	<p>Retrospektywna analiza danych, pochodzących z elektronicznej dokumentacji medycznej (Children's of Alabama) pacjentów pediatrycznych z cukrzycą typu 1 przyjętych z powodu cukrzycowej kwasicy ketonowej (DKA, ang. diabetic ketoacidosis) między styczniem 2015 r. a końcem grudnia 2018 r.</p> <ul style="list-style-type: none"> okres obserwacji: 3 i 6 mies; interwencja: IDeg. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 12-18 lat; potwierdzona cukrzyca typu 1; zmiana terapii insuliną glargine na IDeg; leczenie IDeg przez co najmniej 5 mies. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 35</p>	<p><u>Wybrane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiany HbA1c względem wartości sprzed roku przed rozpoczęciem terapii IDeg i po roku stosowania IDeg.
Tumini 2020 <u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk S.p.A	<p>Retrospektywne badanie obserwacyjne, przeprowadzone w poradni diabetologicznej dla dzieci we Włoszech.</p> <ul style="list-style-type: none"> okres obserwacji: 3 i 6 mies; interwencja: IDeg. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek od ≥ 1 do ≤ 18 r.z.; cukrzyca typu 1; terapia IDeg przez co najmniej 6 mies. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 51</p>	<p><u>Wybrane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiany stężenia współczynnika insuliny do węglowodanów (ang. insulin/carbohydrate ratio, I:CHO);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> zmiany współczynnika wrażliwości na insulinę (ang. insulin sensitivity factor, ISF).
Tumini 2020b <i>Źródło finansowania: brak finansowania zewnętrznego</i>	Prospektywne, badanie obserwacyjne, przeprowadzone w populacji dzieci biorących udział w obozie dla diabetyków w dniach 4-9 sierpnia 2017 r. we Włoszech. <ul style="list-style-type: none"> okres obserwacji: 3 i 6 mies; interwencja: <ul style="list-style-type: none"> schemat CSII⁵ schemat MDI⁶: IDeg lub insulina glargine (IGlar) 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> zdiagnozowana cukrzyca typu 1 (zgodnie z kryteriami ISPAD) co najmniej rok przed udziałem w obozie dla diabetyków; terapia insuliną w schemacie CSII lub MDI; wiek: 1-17 lat. <u>Liczba pacjentów:</u> 40 <ul style="list-style-type: none"> CSII: 8 MDI: 32, w tym: <ul style="list-style-type: none"> IDeg: 23 IGlar: 9 	<u>Wybrane punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> wartości glukozy we krwi na czczo; dzienne poziomy glukozy we krwi; zmiany poziomu glukozy we krwi; epizody hipoglikemii.
Elahi 2019 <i>Źródło finansowania: nie wskazano</i>	Retrospektywne badanie, przeprowadzone na podstawie przeglądu elektronicznej dokumentacji chorych z Diabetologicznej Kliniki Pediatricznej w Yale (the Yale Pediatric Diabetes Clinics). <ul style="list-style-type: none"> okres obserwacji: 3 i 6 mies; interwencja: IDeg. 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci pediatryczni i dorośli z cukrzycą typu 1 lub typu 2; zmiana leczenia z insuliny detemir lub glargine na IDeg <u>Liczba pacjentów:</u> <ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 1: 82 <ul style="list-style-type: none"> w tym: 63 (76,8%) w wieku < 18 lat; cukrzyca typu 2: 16 <ul style="list-style-type: none"> w tym: 11 (68,8%) w wieku < 18 lat. 	<u>Wybrane punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> zmiany HbA1c względem wartości początkowych; epizody kwasicy ketonowej (ang. diabetic ketoacidosis, DKA).
Kochar 2018 <i>Źródło finansowania: brak finansowania zewnętrznego</i>	Otwarte, jednośrodkowe badanie retrospektywne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo rzeczywiste (ang. real-world efficacy and safety) stosowania insuliny degludec, przeprowadzone w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą. <ul style="list-style-type: none"> okres obserwacji: 26 tyg; interwencja: IDeg + szybko działająca insulina (aspart/lispro/gulisine) 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 1; terapia IDeg wraz z szybko działającą insuliną; wiek: 1-18 lat. <u>Liczba pacjentów:</u> 30	<u>Wybrane punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> zmiany HbA1c po 26 tyg. terapii względem wartości początkowych; zmiany BMI; przyjmowane dawki insuliny; średni poziom FPG.
Predieri 2018 <i>Źródło finansowania: nie wskazano</i>	Retrospektywne badanie jednoramienne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania insuliny degludec u dzieci i młodzieży z cukrzycą w rzeczywistej praktyce klinicznej (ang. real clinical practice). <ul style="list-style-type: none"> okres obserwacji: 1 rok interwencja: IDeg 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> dzieci i młodzież w wieku 3-18 lat; cukrzyca typu 1 zdiagnozowana co najmniej rok przed włączeniem do badania; zmiana IGLar na IDeg z powodu HbA1c > 7,5%; co najmniej roczna terapia wstrzyknięciami IGLar jako insuliny bazowej wraz 	<u>Wybrane punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> zmiany glikemii; całkowita dzienna dawka insuliny (ang. total daily dose, TDD); epizody ciężkiej hipoglikemii; zdarzenia niepożądane; dane auksologiczne

⁵ CSII – schemat podawania insuliny: ciągły podskórny wlew insuliny (ang. continuous insulin infusion)

⁶ MDI – schemat podawania insuliny: wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (ang. multiple daily insulin injections)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		z terapią szybko działającym analogiem i / lub zwykłą insuliną jako bolusem. <u>Liczba pacjentów:</u> 37	
Bohn 2017 <u>Źródło finansowania:</u> <i>European Foundation for the Study of Diabetes (EFSD), the German Diabetes Association (DDG), the German Competence Network Diabetes mellitus (diabetes meta-database) finansowane przez the Federal Ministry of Education and Research (FKZ 01G11106)</i>	Wieloośrodkowa (446 ośrodków) analiza niemieckiego/austriackiego rejestru diabetologicznego Diabetes-Patient-Follow-Up (DPV). <ul style="list-style-type: none"> okres obserwacji: 3-15 mies. interwencja: IDeg. 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z cukrzycą typu 1 lub typu 2; stosowanie (rozpoczęcie lub zmiana) insuliny degludec; wiek: 1-18 lat. <u>Liczba pacjentów:</u> 1 064 W publikacji przedstawiono wyniki dla 421 pacjentów, dla których dostępne były dane przed zmianą leczenia na insuliną degludec i od 3 do 15 miesięcy po rozpoczęciu leczenia IDeg.	<u>Wybrane punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> poziom HbA1c, wskaźnik ciężkiej hipoglikemii, wskaźnik masy ciała (ang. body mass index, BMI).

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 4.2. i 8. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (tj. badania włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych: Biester 2014, iDEAt2, Hathout 2003) zostały opisane w rozdziale 7. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca jakość badania RCT włączonego do przeglądu systematycznego ocenił narzędziem Cochrane Handbook oraz w skali Jadad. Do oceny badania wtórnego zastosowano skalę AMSTAR 2, badania jednoramienne oceniono w skali NICE, natomiast pozostałe badania (badania bez randomizacji, badania retrospektywne) z wykorzystaniem kwestionariusza NOS (ang. Newcastle Ottawa Scale). Zastosowane metody oceny jakości badań są zgodne z polskimi wytycznymi HTA (wytycznymi AOTMiT).

Podana poniżej ocena została zweryfikowana przez analityka Agencji.

Tabela 15. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook – ocena analityków Agencji

Badanie	Błąd selekcji		Błąd wykonania	Błąd detekcji	Błąd utraty	Błąd raportowania	Inne błędy
	Randomizacja	Ukrycie kodu alokacji					
BEGIN Young 1	niskie	niskie	wysokie	niejasne	niskie	niskie	niskie

W analizie wnioskodawcy ryzyko błędu systematycznego w badaniu RCT oceniono na niskie we wszystkich obszarach, z wyjątkiem wysokiego ryzyka błędu wykonania, które określono jako nieznanne, ze względu na brak zaślepienia badaczy i pacjentów. W opinii analityków Agencji ryzyko błędu systematycznego w badaniu BEGIN Young 1 dla większości obszarów jest niskie, z wyjątkiem ryzyka błędu wykonania, które oceniono na wysokie (z uwagi na brak zaślepienia pacjentów i personelu medycznego) oraz niejasnego ryzyka błędu detekcji.

Dla pozostałych badań ocena ich jakości według analityków Agencji jest tożsama z oceną przedstawioną przez wnioskodawcę.

W skali Jadad badanie BEGIN YOUNG 1 oceniono na 3/5 pkt. (punkty odjęto ze względu na brak zaślepienia badania).

Większość badań jednoramiennych (Schmitt 2020, Kochar 2018, Predieri 2018) oceniono na 5/8 pkt w skali NICE (punkty odjęto za przeprowadzenie badania tylko w jednym ośrodku, brak prospektywnego gromadzenia danych oraz brak stwierdzenia, że pacjenci byli włączani kolejno). Jedno badanie (Bohn 2017) oceniono na 6/8 pkt w skali NICE (punkty odjęte za brak prospektywnego gromadzenia danych oraz brak stwierdzenia, że pacjenci byli włączani kolejno), a jedno (Elahi 2019): na 4/8 pkt w skali NICE (punkty odjęte za przeprowadzenie badania tylko w jednym ośrodku, brak prospektywnego gromadzenia danych, brak stwierdzenia, że pacjenci byli włączani kolejno oraz brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy pacjentów).

Badania obserwacyjne oceniono na 8/9 pkt w skali NOS (Tumini 2020) i 6/9 pkt (Tumini 2020b).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 10. AKL wnioskodawcy):

- „W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo insuliny degludec oceniano na podstawie badań z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. na podstawie randomizowanych badań klinicznych oraz opracowań wtórnych. W przypadku cukrzycy typu 2, z uwagi na znacznie mniejszą skalę problemu zdrowotnego, a tym samym spodziewany brak badań randomizowanych, poszukiwano także badań z niższego poziomu wiarygodności, tj.: badań eksperymentalnych bez randomizacji, badań jednoramiennych i obserwacyjnych.”
- „Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące 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). Badanie BEGIN Young 1 nie było dedykowane ściśle wnioskowanej populacji młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 1. Populację w badaniu ograniczono bowiem do chorych z $HbA_{1c} \leq 11\%$, stosujących przed rozpoczęciem badania insulinę (w dowolnym schemacie) przez co najmniej 3 miesiące.”
- „Włączone do analizy badanie pierwotne charakteryzowało się umiarkowaną jakością. Badanie zostało ocenione na 3 pkt w skali Jadad ze względu na otwarty charakter badania. Analiza badania BEGIN Young 1 wskazuje na niskie lub nieznanne ryzyko błędu systematycznego. Ograniczeniem badania włączonego do przeglądu jest większy odsetek chorych, którzy przerwali leczenie po głównej części badania (po 26 tygodniach leczenia) w grupie DET⁷ niż w grupie DEG⁸. Potwierdzona hipoglikemia i ciężka hipoglikemia w grupie DET występowała częściej u chorych, którzy przerwali leczenie w porównaniu do chorych kontynuujących leczenie w fazie przedłużonej badania.”
- „Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie insuliny degludec ze stosowaniem insuliny glargine w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1. Zgodnie z przyjętą metodyką analizy, w przypadku odnalezienia badań oceniających stosowanie insuliny degludec w bezpośrednim porównaniu tylko z jednym z dwóch refundowanych w Polsce długodziałających analogów insuliny w danej populacji, nie przeprowadzono oceny skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w porównaniu z drugim długodziałającym analogiem insuliny na podstawie porównania pośredniego. Zastosowane podejście jest spójne z przyjętym w poprzednim raporcie dla produktu Tresiba.”

Komentarz analityka Agencji: nie odnaleziono również opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie insuliny degludec ze stosowaniem insuliny glargine w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2.

- „Ograniczeniem analizy jest **brak opublikowanych badań randomizowanych oraz nierandomizowanych z grupą kontrolną, jednoramiennych i obserwacyjnych oceniających skuteczność kliniczną insuliny degludec w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2**, a w związku z tym **brak możliwości bezpośredniego i pośredniego porównania insuliny degludec z wybranymi komparatorami w tej populacji chorych**. Należy zaznaczyć jednak, że populacja dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 stanowi populację dodatkową niniejszej analizy, z uwagi na znacznie mniejszą skalę problemu zdrowotnego. Według International Diabetes Federation (IDF) w populacjach pochodzenia europejskiego prawie wszystkie dzieci i młodzież z cukrzycą mają cukrzycę typu 1. Brak dodatkowych opublikowanych badań spełniających kryteria włączenia

⁷ DET – insulina detemir

⁸ DEG – insulina degludec

potwierdzają również wyniki przeglądu systematycznego Holmes 2019, w ramach którego nie odnaleziono badań przeprowadzonych u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2.”

- „Z uwagi na spodziewany efekt klasy oraz ze względu na refundację pozostałych długodziałających analogów insuliny u chorych z cukrzycą typu 2 bez ograniczeń wiekowych, do analizy w ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono także 1 randomizowane badanie kliniczne dla insuliny detemir w populacji chorych w wieku 10-17 lat z cukrzycą typu 2 (iDEAt2) oraz 1 badanie dotyczące efektywności praktycznej dla insuliny glargine w populacji pediatrycznej z cukrzycą typu 1 i typu 2 (Hathout 2003). Dodatkowo, przedstawiono także randomizowane badanie Biester 2014 oceniające farmakokinetykę pojedynczego podania insuliny degludec i insuliny glargine u dzieci (6-11 lat), młodzieży (12-17 lat) i dorosłych z cukrzycą typu 1”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Głównym ograniczeniem przeglądu systematycznego wnioskodawcy jest brak badań umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec z insuliną glargine, a także badań pozwalających ocenić skuteczności i bezpieczeństwo insuliny degludec w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2;
- Nie odnaleziono badań efektywności klinicznej dotyczących stosowania insuliny degludec w populacji młodzieży z cukrzycą w wieku od 17 do 18 r.ż.;
- Nie odnaleziono badań długoterminowych – w badaniu BEGIN Young 1 okres obserwacji trwał 52 tyg., natomiast w badaniach skuteczności praktycznej najdłuższy okres obserwacji wynosił 15 miesięcy.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 10. AKL wnioskodawcy):

- „W publikacji Thalange 2015 do badania BEGIN Young 1 podano 2 wartości dolnego przedziału ufności dla porównania insuliny degludec z insuliną detemir w zakresie zmiany HbA1c: -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 dane przedstawione w publikacji Thalange 2019. Przyjęta wartość (-0,03) jest również zgodna z danymi Wnioskodawcy przedstawionymi w Clinical Trial Report (CTR).”
- „Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w zakresie analizowanych punktów końcowych (...) dla porównania DEG i DET przedstawione w głównej publikacji pełnotekstowej badania BEGIN Young 1 (Thalange 2015) uzupełniono o dane z publikacji Thalange 2019, a wyniki dotyczące skuteczności dodatkowo o dane z raportu z badania BEGIN Young 1 (CTR; ang. Clinical Trial Report) dostarczonego przez Wnioskodawcę.”
- „W zakresie ciągłych punktów końcowych wyniki przedstawiono w postaci zmiany po 26 i/lub 52 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowych. Ocena porównania leczenia insuliną degludec i insuliną detemir przedstawiono na podstawie danych z badania BEGIN Young 1 (publikacje Thalange 2015 i Thalange 2019 oraz dane z CTR). W przypadku braku odpowiednich danych przeprowadzono obliczenia własne.”
- „Dla zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono jako przewagę jednej terapii nad drugą. Miary wykorzystane w celu przedstawienia wyników (OR, RD i NNH) obliczono na podstawie odsetków chorych, u których wystąpiły analizowane punkty końcowe, przedstawionych w badaniu (publikacje Thalange 2015 i Thalange 2019). Wyniki dla analizy liczby zdarzeń przedstawiono z wykorzystaniem częstości zdarzeń (RR) z 95% przedziałem ufności na podstawie danych przedstawionych w badaniu lub w przypadku braku odpowiednich danych w badaniu przeprowadzono obliczenia własne.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Część wyników badania BEGIN Young 1 pochodzi z niepublikowanych danych wnioskodawcy;
- W AKL wnioskodawcy błędnie wskazano, iż w badaniu Schmitt 2020 wykazania różnica zmian w częstotliwości wizyt w poradni ciągu roku przed i po rozpoczęciu leczenia IDeg nie była istotna statystycznie, natomiast w rzeczywistości różnica ta osiągnęła istotność statystyczną.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zweryfikowano przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Porównanie bezpośrednie insuliny degludec z insuliną detemir – badanie BEGIN Young 1

Zmiana HbA1c

W okresie obserwacji wynoszącym 26 tyg., potwierdzono hipotezę badania o niemniejszej skuteczności (ang. *non-inferiority*) IDeg w porównaniu do IDet w zakresie zmiany HbA1c względem wartości początkowych (MD=0,15). Po 52 tyg. obserwacji, zmiany HbA1c względem wartości początkowych były porównywalne w obu grupach.

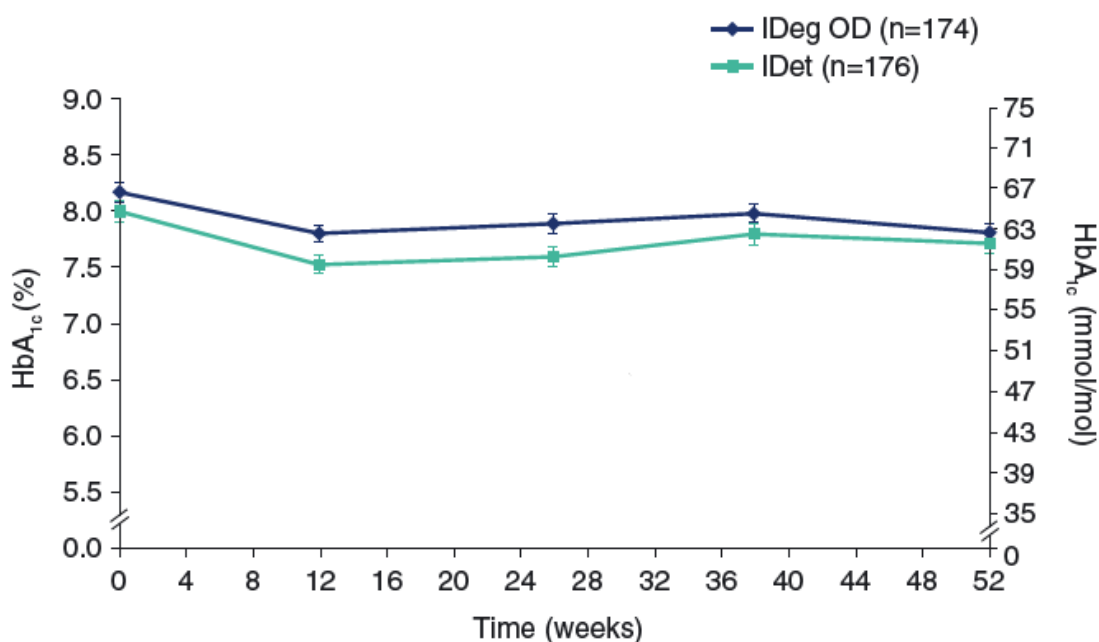
Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności: zmiany HbA1c, IDeg vs IDet (badanie BEGIN Young 1: Thalange 2015, Thalange 2019b, CTR)

Punkt końcowy	IDeg N=174	IDet N=176	MD [95%CI]	Wartość p
Zmiana HbA1c w 26 tyg. obserwacji, %, średnia	-0,20	-0,31	0,15 [-0,03; 0,32]*	< 0,05
Zmiana HbA1c w 26 tyg. obserwacji, mmol/l, średnia	bd	bd	1,6 [-0,3; 3,5]	NS
Zmiana HbA1c w 52 tyg. obserwacji, %, średnia	-0,27	-0,22	-0,01 [-0,20; 0,19]	NS
Zmiana HbA1c w 52 tyg. obserwacji, mmol/l, średnia	-3,0	-2,4	bd	bd

NS – wynik nieistotny statystycznie

* W publikacji Thalange 2015 podano 2 różne wartości dolnego przedziału ufności: -0,03 w streszczeniu oraz 0,03 w tekście głównym, natomiast w publikacji Thalange 2019b jako wartość przedziału ufności wskazano -0,03, w związku z tym w niniejszej AWA za wartość dolnego przedziału ufności przyjęto: -0,03.



Ryc. 1. Zmiana HbA1c (% i mmol/mol) w czasie trwania badania, IDeg vs IDet (Thalange 2015)

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki dotyczące zmiany HbA1c w podgrupach wiekowych (patrz rozdz. 5.1.1. AKL wnioskodawcy).

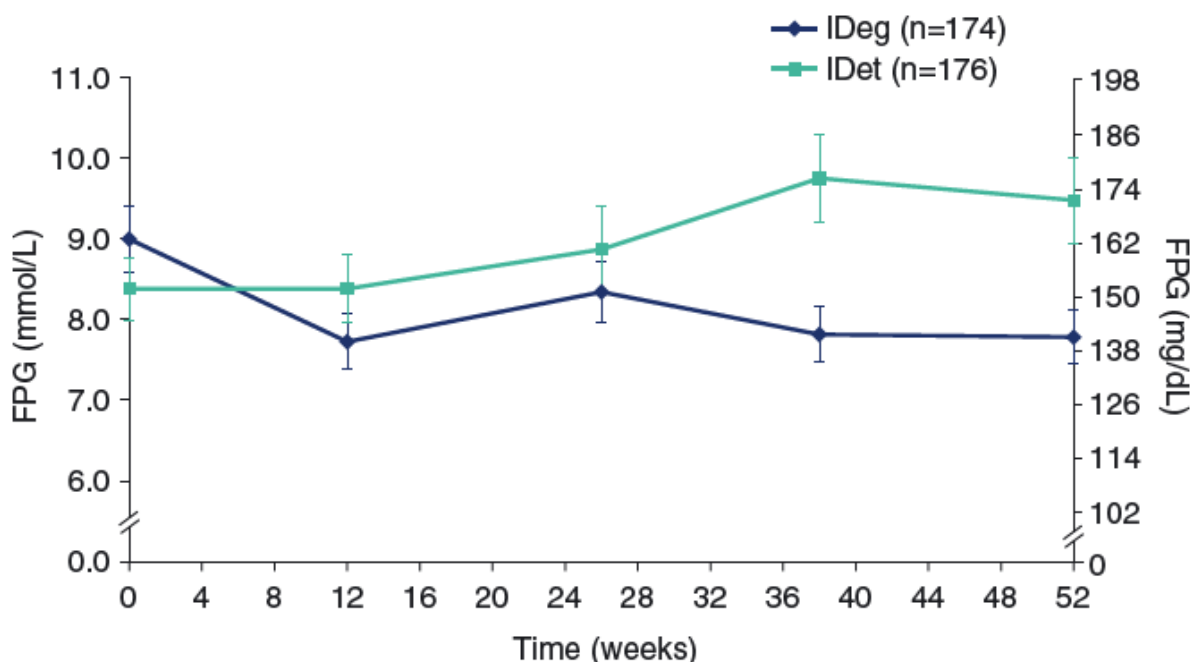
Zmiana FPG

Po 52 tyg. obserwacji, wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir w zakresie redukcji FPG (MD=-1,62 mmol/l). Różnice dla 26 tyg. okresu obserwacji nie osiągnęły istotności statystycznej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności: zmiany FPG, IDeg vs IDet (badanie BEGIN Young 1: Thalange 2015, CTR)

Punkt końcowy	IDeg N=174	IDet N=176	MD [95%CI]	Wartość p
Zmiana FPG w 26 tyg. obserwacji, mmol/l, średnia	-0,67	0,50	-0,42 [-1,65; 0,81]	NS
Zmiana FPG w 52 tyg. obserwacji, mmol/l, średnia	-1,29	1,10	-1,62 [-2,84; -0,41]	0,009



Ryc. 2. Zmiana FPG (mmol/mol i mg/dl) w czasie trwania badania, IDeg vs IDet (Thalange 2015)

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki dotyczące zmiany FPG w podgrupach wiekowych (patrz rozdz. 5.2.1. AKL wnioskodawcy).

Zmiana SMPG

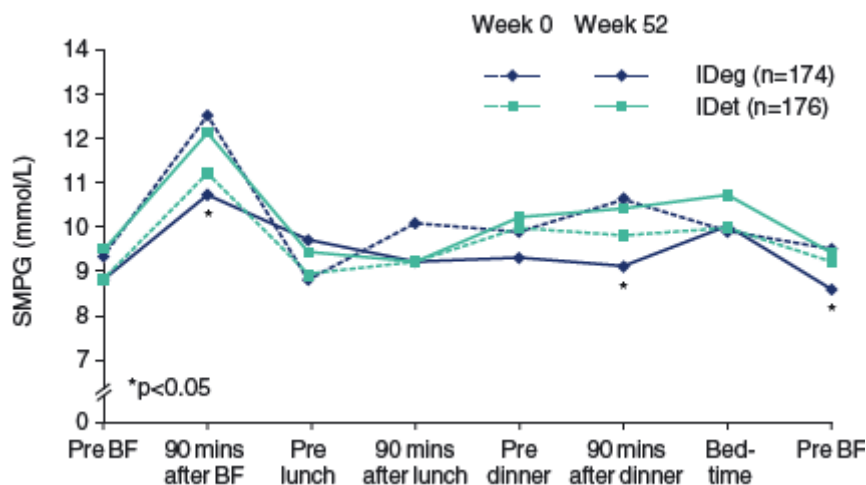
Po 52 tyg. terapii wykazano istotnie statystycznie większą redukcję SMPG (pomiar 8-punktowy) w grupie stosującej insulinę degludec (redukcja z 9,0 do 7,8 mmol/l) w porównaniu z grupą stosującą insulinę detemir (wzrost z 8,4 do 9,5 mmol/l) (MD=-0,79 mmol/l). Różnice dla 26 tyg. okresu obserwacji nie osiągnęły istotności statystycznej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności: zmiany SMPG, IDeg vs IDet (badanie BEGIN Young 1: Thalange 2015, CTR)

Punkt końcowy	IDeg N=174	IDet N=176	MD [95%CI]	Wartość p
Zmiana SMPG w 26 tyg. obserwacji, mmol/l	-0,4 (3,3)	0,2 (2,9)	-0,42 [-1,65; 0,81]	NS

Punkt końcowy	IDeg N=174	IDet N=176	MD [95%CI]	Wartość p
Zmiana SMPG w 52 tyg. obserwacji, mmol/l	-0,7	0,3	-0,79 [-1,32; -0,26]	0,0036



BF – śniadanie (ang. breakfast)

Ryc. 3. Średni profil SMPG (8-pkt) w czasie trwania badania, IDeg vs IDet (Thalange 2015)

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki dotyczące zmiany SMPG w podgrupach wiekowych (patrz rozdz. 5.3.1. AKL wnioskodawcy).

Dawka insuliny

W badaniu BEGIN Young 1 oceniano zmianę dawki przyjmowanych insuliny bazowej oraz insuliny posiłkowej (krótkodziałającej) względem wartości początkowych.

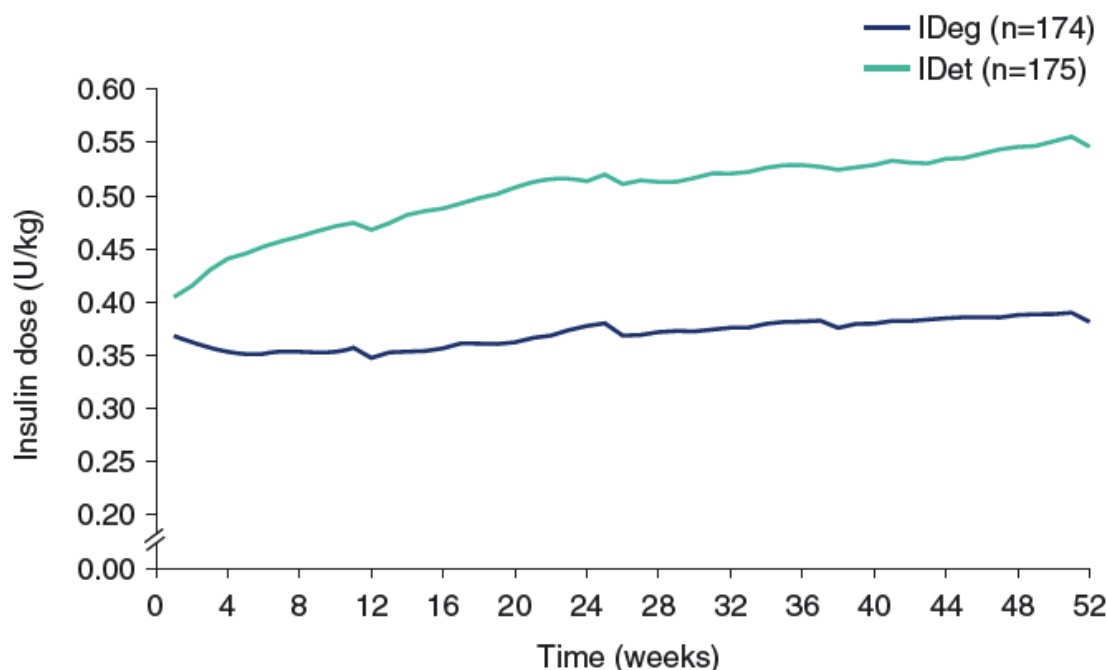
Na początku badania, w grupie pacjentów leczonych IDeg średnia dzienna dawka insuliny bazowej była niewiele niższa niż w grupie pacjentów stosujących IDet (odpowiednio: 0,37 vs 0,40 U/kg). Natomiast po 52 tygodniach terapii, średnia dzienna dawka insuliny bazowej w grupie IDeg pozostała na podobnym poziomie (0,38 U/kg), a w grupie IDet zwiększyła się (do 0,55 U/kg). Średnia dobową dawka insuliny posiłkowej wzrastała stopniowo w trakcie trwania badania w obu grupach: po 52 tygodniach terapii średnia dobową dawka insuliny aspart w grupie IDeg wynosiła 0,55 U/kg, a w grupie IDet 0,58 U/kg.

Ogólnie, pacjenci stosujący IDeg wymagali 30% mniej insuliny bazowej i 18% mniej insuliny łącznie (insuliny bazowej i insuliny aspart) niż pacjenci z grupy IDet. Stosunek dawki insuliny bazowej do insuliny aspart w grupie IDeg wyniósł 41:59, natomiast w grupie IDet 48:52.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności: zmiany średniej dawki insuliny, IDeg vs IDet (badanie BEGIN Young 1: Thalange 2015)

Punkt końcowy		Średnia dawka insuliny, U/kg (U)	
		IDeg N=174	IDet N=176
Insulina bazowa	na początku badania	0,37 (15)	0,40 (16)
	po 52 tyg. obserwacji	0,38 (17)	0,55 (24)
Insulina aspart	na początku badania	0,50 (20)	0,52 (20)
	po 52 tyg. obserwacji	0,55 (24)	0,58 (24)
Insulina bazowa + insulina aspart	na początku badania	0,87 (35)	0,93 (36)
	po 52 tyg. obserwacji	0,93 (41)	1,13 (48)



Ryc. 4. Średnia dawka przyjmowanej insuliny w czasie trwania badania, IDeg vs IDet (Thalange 2015)

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednio insuliny degludec z insuliną detemir – badanie BEGIN Young 1

W badaniu BEGIN Young 1 analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W badaniu tym wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie.

Profil bezpieczeństwa był zbliżony w obu porównywanych grupach. Większość zgłoszonych zdarzeń niepożądanych (ang. adverse events, AEs) w obu grupach miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i uznano, że jest mało prawdopodobne, aby były związane z zastosowanym leczeniem. Spośród tych AEs, które uznano za prawdopodobnie lub możliwe związane ze stosowanym lekiem, około 97% z nich ustąpiło do czasu zakończenia badania.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. serious adverse events SAEs) również była podobna w obu porównywanych grupach. Najczęściej raportowanymi ciężkimi AEs w obu grupach (IDeg i IDet) były: infekcje, hipoglikemia i hiperglikemia.

Odsetek SAEs uznanych za prawdopodobnie lub możliwe związane ze stosowanym produktem leczniczym wynosił odpowiednio: w grupie IDeg: 5 zdarzeń na 100 pacjentolat, a w grupie IDet: 3 zdarzenia na 100 pacjentolat. Tylko trzech uczestników badania, wszyscy z grupy IDet, wycofało się z badania z powodu AEs (niewłaściwe podanie leku w badaniu, napad hipoglikemiczny i zaburzenia lękowe).

Zgłoszono dwa przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. diabetic ketoacidosis, DKA), oba w grupie IDeg, ale uznano, że jest mało prawdopodobne, aby były związane ze stosowanym leczeniem.

Autorzy badania wskazali, iż nie wykazano istotnych klinicznie różnic od początku do końca trwania badania, a także pomiędzy porównywanymi grupami (IDeg vs IDet) w zakresie parametrów życiowych, badania fizykalnego, elektrodiagramu, badania dna oka lub pomiarów laboratoryjnych. Jednakże nie przedstawiono żadnych wyników dla ww. wymienionych parametrów.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa, IDeg vs IDet (badanie BEGIN Young 1:Thalange 2015, Thalange 2019b)

Punkt końcowy	IDeg N=174			IDet N=175				
	Liczba pacjentów (%)	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/100 pacjentolat	Liczba pacjentów (%)	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/100 pacjentolat		
AEs ogółem	161 (92,5)	1 462	906	157 (89,7)	1 266	859		
SAEs	18 (10,3)	25	15	16 (9,1)	24	16		
Przerwanie leczenia z powodu AEs	0	-	-	3 (1,7)	-	-		
Hipoglikemia	potwierdzona, ogółem	171 (98,3)	9 317	5 771	168 (96,0)	7 967	5 405	
	potwierdzona, nocna	133 (76,4)	973	603	125 (71,4)	1 120	760	
	ciężka	31 (17,8)	82	51	24 (13,7)	48	33	
	ciężkie epizody hipoglikemii klasyfikowane zewnętrznie	ogółem	28 (16,1)	61	38	22 (12,6)	38	26
		zmieniony stan psych. i brak możliwości pomocy sobie	21 (12,1)	46	28	11 (6,3)	18	12
		półprzytomność lub nieprzytomność	7 (4,0)	7	4	6 (3,4)	10	7
		śpiączka ± drgawki	6 (3,4)	8	5	7 (4,0)	10	7
	nie ciężka	5 (2,9)	13	8	5 (2,9)	8	5	
	nie do sklasyfikowania	5 (2,9)	8	5	1 (0,6)	2	1	
Hiperglikemia w 52 tyg. obserwacji	ogółem	173	33 217	20 574	174	29 102	19 743	
	z objawami	128	3 799	2 353	114	4 206	2 853	
	hiperglikemia (>14 mmol/l) z ketozą (>0,6 mmol/l [10,8 mg/d])	-	-	3,62 zdarzenia na rok	-	-	6,14 zdarzeń na rok	
	Hiperglikemia (>14 mmol/l) z ketozą (>1,5 mmol/l [27 mg/dl])	-	-	0,68 zdarzeń na rok	-	-	1,09 zdarzeń na rok	
	Hiperglikemia (>14 mmol/l) z ketozą (>3,0 mmol/l [54 mg/dl])	-	-	0,10 zdarzeń na rok	-	-	0,23 zdarzenia na rok	
Nawracająca ketoza*	18 (10,3)	-	-	27 (15,4)	-	-		

* Definiowana jako więcej niż jeden epizod podczas 26 tyg. okresu terapii lub 52 tyg. terapii.

Ponadto, w badaniu BEGIN Young 1 oceniano również zmianę wyniku odchylenia standardowego (ang. standard deviation score, SDS) masy ciała względem rzeczywistej populacji chorych: w grupie IDeg zmiana wyniosła 0,11 kg, a w grupie IDet: -0,06 kg.

W ramach analizy bezpieczeństwa, po 52 tyg. terapii, wykazano: w grupie IDeg raportowano istotnie statystycznie mniej niż w grupie IDet epizodów: hiperglikemii z objawami, hiperglikemii (>14,1 mmol/l) z ketozą (>0,6 mmol/l), hiperglikemii (>14,1 mmol/l) z ketozą (>1,5 mmol/l) i hiperglikemii (>14,1 mmol/l) z ketozą (>3,0 mmol/l), a także stwierdzono istotnie statystycznie większy wzrost wyniku odchylenia standardowego (ang. standard deviation score, SDS) masy ciała u pacjentów leczonych insuliną degludec w porównaniu do insuliny detemir.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa: hiperglikemia – liczba zdarzeń, 52 tyg. terapii, IDeg vs IDet (badanie BEGIN Young 1: Thalange 2015, Thalange 2019b)

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń / pocjentorok		RR [95% CI]	Wartość p
	IDeg	IDet		
Hiperglikemia	205,7	197,4	1,04 [1,02; 1,06]*	<0,0001*
Hiperglikemia z objawami	23,5	28,5	0,82 [0,78; 0,87]*	<0,0001*
Hiperglikemia z ketozą (>0,6 mmol/l [10,8 mg/dl])	3,62	6,14	0,44 [0,28; 0,68]	<0,05
Hiperglikemia z ketozą (>1,5 mmol/l [27 mg/d])	0,68	1,09	0,41 [0,22; 0,78]	0,0066

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń / pacjentorok		RR [95% CI]	Wartość p
	IDeg	IDet		
Hiperglikemia z ketozą (>3,0 mmol/l [54 mg/d])	0,10	0,23	0,28 [0,10; 0,77]	<0,05

* obliczenia wnioskodawcy na podstawie danych z publikacji Thalange 2019b, zweryfikowane przez analityków Agencji

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa: masa ciała, IDeg vs IDet (badanie BEGIN Young 1: Thalange 2015)

Punkt końcowy	MD [95% CI]	Wartość p
Zmiana masy ciała SDS, kg	0,17 [0,10; 0,25]	<0,0001

Pozostałe wyniki, dla których różnice pomiędzy porównywanymi grupami nie osiągnęły istotności statystycznej, przedstawiono rozdz. 6. AKL wnioskodawcy.

4.2.1.3. Skuteczność praktyczna

Schmitt 2020

Podczas terapii IDeg nie stwierdzono zmiany wartości HbA1c względem wartości początkowych (HbA1c początkowo: 11,0±1,8% vs podczas stosowania IDeg: 11,0±1,9%; p=0,4672). Spadek HbA1c o co najmniej 0,5% wystąpił u 29% pacjentów (n=10).

Po zmianie stosowanej insuliny bazowej z IGLa na IDeg, stwierdzono u pacjentów zmniejszenie częstotliwości wizyt w poradni ciągu roku względem wartości początkowych (z 3 do 2 wizyt/rok), zmiana była istotna statystycznie (p<0,0001). Zmiana wskaźnika przyjęć w ciągu roku powodu DKA była istotna statystycznie (spadek IQR z 1-2 na 0-1/rok; p=0,0004). Spadek wskaźnika przyjęć z powodu DKA o 1 lub więcej w ciągu roku wystąpił u 69% pacjentów (n=24).

Spśród wszystkich chorych uwzględnionych w badaniu, 20% pacjentów (n=7) nie odpowiedziało na leczenie IDeg, a u 30% (n=7) stwierdzono podwójną odpowiedź na leczenie (wystąpiła u nich zarówno zmiana HbA1c, jak i redukcja wizyt w klinice z powodu DKA).

Tumini 2020

W grupie IDeg przed rozpoczęciem leczenia współczynnik I:CHO różnił się istotnie pomiędzy głównymi posiłkami (średni CHO/I: śniadanie: 9,00; obiad:11,94, kolacja: 13,65). W trakcie terapii IDeg (po 3 i 6 miesiącach obserwacji), stosunek I:CHO istotnie spadł w porze obiadu (odpowiednio: o -0,94 (p=0,01) i -1,29 (p<0,001)) i w porze kolacji (odpowiednio: -2,73 (p<0,0001) i -3,08 (p<0,0001)), a w porze śniadaniowej lekko wzrósł (odpowiednio o: 1,76 (0,0001) i 1,37 (p<0,05)). W rezultacie nie obserwowano różnicy we współczynniku I:CHO pomiędzy posiłkami. W innych schematach leczenia insuliną (IGlar, schemat CSII), nie udokumentowano żadnych większych zmian w czasie obserwacji.

U pacjentów stosujących IDeg stwierdzono istotny statystycznie spadek ISF po 3 i 6 miesiącach względem wartości początkowych: zmiana po 3 miesiącach terapii: -6,27 (p=0,03), a po 6 miesiącach terapii: -8,92 (p=0,01).

Nie obserwowano zmiany w BMI oraz nie raportowano epizodów ciężkiej hipoglikemii, kwasicy ketonowej i innych zdarzeń niepożądanych w czasie okresu obserwacji.

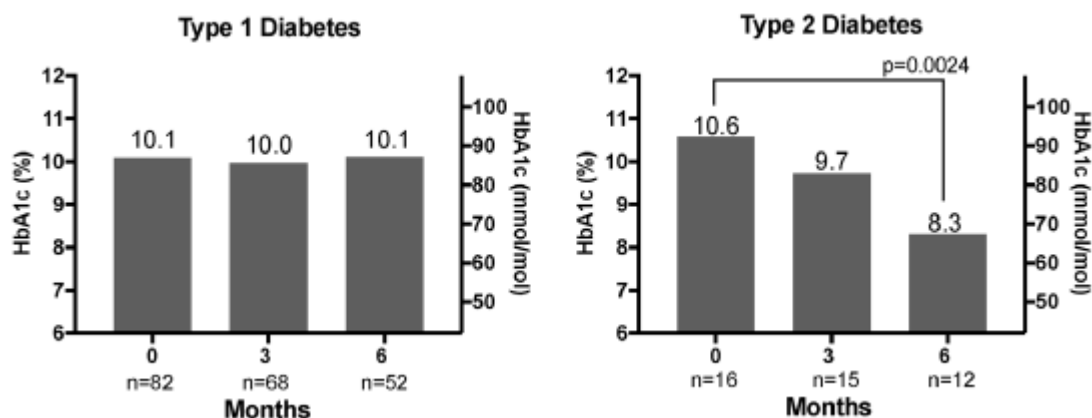
Tumini 2020b

W trakcie trwania obozu dla diabetyków, poziom FPG był bardziej stabilny u pacjentów stosujących terapię IDeg niż u osób stosujących schemat CSII i u chorych w schemacie MDI leczonych IGLar. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie wartości FPG (mg/dl) oraz stężenia glukozy w ciągu dnia w czasie trwania obozu.

W czasie trwania obozu, w trzech grupach (IDeg, IGLar, CSII) obserwowano zwiększoną częstość występowania hipoglikemii, a różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Nie stwierdzono żadnego epizodu ciężkiej hipoglikemii z zaburzeniami zdolności poznawczych, drgawkami lub śpiączką lub potrzebą pomocy i/lub podaniem glukagonu.

Elahi 2019

W momencie rozpoczęcia leczenia IDeg, poziom HbA1c u pacjentów z cukrzycą typu 1 wynosił 10,1% (SD=2,1), a u pacjentów z cukrzycą typu 2: 10,6% (SD=2,3). Po 3 i 6 miesiącach zmiana poziomu HbA1c w porównaniu do wartości wyjściowych u pacjentów z cukrzycą typu 1 była niewielka ($p > 0,05$). Natomiast, u pacjentów z cukrzycą typu 2, po 3 miesiącach terapii IDeg, poziom HbA1c obniżył się o około 1% ($p=0,17$), był on istotnie statystycznie mniejszy ($p=0,0024$) u 12 chorych, którzy ukończyli 16-miesięczny okres leczenia (zmiana z 10,3% [SD=2,2] na 8,3% [SD=2,2]).



Ryc. 5. Zmiana poziomu HbA1c u chorych z cukrzycą typu 1 i typu 2 leczonych IDeg (Elahi 2019)

Przed rozpoczęciem terapii IDeg cukrzycowa kwasica ketonowa była raportowana u 8 chorych (1 lub 2 epizody), natomiast po rozpoczęciu leczenia cukrzycowa kwasica ketonowa wystąpiła u 10 chorych (pojedyncze epizody).

Ciężką hipoglikemię stwierdzono u 4 pacjentów z cukrzycą typu 1 przed rozpoczęciem terapii IDeg (po 1 lub 2 epizody) i u 5 pacjentów z cukrzycą typu 1 w trakcie terapii IDeg (po 1 epizodzie).

Kochar 2018

Po 26 tygodniach terapii IDeg stwierdzono istotne statystycznie obniżenie poziomu HbA1c i FPG w porównaniu do wartości wyjściowych (odpowiednio: HbA1c: z $9,65 \pm 1,998\%$ do $8,60 \pm 1,631\%$, $p < 0,0014$); FPG: z $156,93 \pm 42,373$ mg/dl do $109,37$ na $28,531$ mg/dl, $p=0,000004$). Obniżenie poziomu HbA1c i FPG obserwowano niezależnie od wcześniejszego stosowania / niestosowania insulinoterapii.

Względem wartości początkowych, po 26 tygodniach terapii IDeg obniżeniu uległo zapotrzebowanie na dawkę insuliny bazowej (zmiana z $0,42 \pm 0,134$ na $0,46 \pm 0,139$ U/kg/dzień, $p=0,04219$) oraz na potrzebne dawki insuliny posiłkowej (zmiana z $0,49 \pm 0,208$ na $0,35 \pm 0,155$ U/kg/dzień, $p=0,00032$).

U 16,7% pacjentów ($n=5$) wystąpiła co najmniej jedna objawowa hipoglikemia, a u 43,3% ($n=13$) co najmniej jeden epizod hiperglikemii. U żadnego pacjenta po terapii IDeg nie wystąpiła ciężka hipoglikemia ani cukrzycowa kwasica ketonowa. Jeden pacjent, leczony insuliną od 5 lat, miał lipodystrofię, a u 3 (10%) stwierdzono reakcje w miejscu podania. Nie raportowano żadnych innych zdarzeń niepożądanych.

Predieri 2018

Po rozpoczęciu terapii IDeg, po 3 miesiącach leczenia, stwierdzono u pacjentów spadek mediany HbA1c z 7,5% (58 mmol/mol) do 7,2% (55 mmol/mol), a po 12 miesiącach do 7,3% (56 mmol/mol). Po 12 miesiącach terapii, prawidłowy poziom HbA1c ($\leq 7,5\%$) osiągnęło 62,2% pacjentów. Jednakże zmiany nie były istotne statystycznie.

Zmiany poziomu FPG również nie osiągnęły istotności statystycznej. Po 12 miesiącach terapii IDeg średni poziom FPG był o 3% względem wartości początkowych.

Po 12 miesiącach terapii IDeg stwierdzono redukcję liczby iniekcji ogółem (z $5,23 \pm 1,18$ na $4,89 \pm 1,02$, $p=0,002$), całkowita dzienna dawka przyjmowanej insuliny była nieco mniejsza podczas stosowania IDeg w porównaniu do wcześniej stosowanych insulin, jednak różnica nie była istotna statystycznie ($p=0,062$). Natomiast stwierdzono istotny statystycznie ($p < 0,001$) wzrost dawki insuliny bazowej (z $0,38 \pm 0,12$ na $0,42 \pm 0,11$ po 12 mies.) oraz istotny statystycznie ($p=0,001$) spadek dawki insuliny posiłkowej (z $0,55 \pm 0,21$ na $0,49 \pm 0,19$ po 12 mies.).

Przed rozpoczęciem terapii IDeg zareportowano jeden przypadek hipoglikemii, natomiast po rozpoczęciu leczenia IDeg, w 12 miesięcznym okresie obserwacji, nie stwierdzono żadnego przypadku hipoglikemii. Ponadto, nie raportowano innych działań niepożądanych.

Bohn 2017

W badaniu wykazano, iż u chorych z cukrzycą typu 1 (dorośli i dzieci) stosujących IDeg w porównaniu z wartościami początkowymi, zmniejszyła się dzienna dawka dobową przyjmowanej insuliny bazowej (z 0,43 U/kg do 0,38U/kg; $p < 0,0001$) i liczba iniekcji w ciągu dnia (z 1,7 do 1,1; $p < 0,0001$). Obserwowano niewielki wzrost BMI (z 23,2 kg/m² do 24,0 kg/m²) oraz HbA1c. Zmniejszyła się częstość występowania hipoglikemii na pacjentolata względem wartości początkowych, jednak zmiana ta nie była istotna statystycznie (zmiana z 0,16 do 0,10; $p = 0,3158$).

Wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 (dorośli i dzieci), po rozpoczęciu terapii IDeg stwierdzono zmniejszenie HbA1c (z 7,9% do 7,1%; $p < 0,0001$) oraz liczby iniekcji w ciągu dnia względem wartości początkowych (z 1,3 do 1,1; $p = 0,0097$). Dobowa dawka insuliny podstawowej nieznacznie (i nieistotnie statystycznie) zmniejszyła się (z 0,41 U/kg do 0,38 U/kg; $p = 0,1730$). Nie zaobserwowano innych zmian.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono żadnych nowych badań pierwotnych dotyczących ocenianej technologii. Odnaleziono opracowanie wtórne omówiono w rozdziale 4.3. niniejszej AWA

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

W analizie klinicznej wnioskodawcy podano, że przeprowadzono wyszukiwanie na stronach URPL, EMA i FDA. W wyniku wyszukiwania na stronie URPL odnaleziono doniesienie z dnia 2.10.2014 r. dotyczące potencjalnego ryzyka pomylenia insuliny Tresiba (bazowej insuliny degludec) z insuliną Fiasp (szybkodziałającą insuliną aspart), spowodowanego podobieństwem wstrzykiwaczy (penów) obydwu preparatów oraz konieczności zachowania w związku z tym szczególnej ostrożności podczas wstrzykiwania insuliny. Natomiast na stronie EMA odnaleziono jedynie informację z dnia 23.03.2018 r. o zmianie barwy produktu Fiasp, celem lepszego odróżnienia od produktów Tresiba.

Analitik Agencji w dniu 26.01.2021 r. przeprowadził weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL, EMA i FDA. Nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji, jakie powinny zostać uwzględnione w niniejszej AWA.

Według ChPL Tresiba do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu insuliną degludec należy: hipoglikemia.

4.3. Komentarz Agencji

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest brak analizy dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec z jednym ze wskazanych komparatorów: insuliną glargine. Ponadto, nie odnaleziono badań dla całej wnioskowanej populacji – nie odnaleziono dowodów naukowych obejmujących populację dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2.

Cześć wyników badania BEGIN Young 1 pochodziła z niepublikowanych materiałów wnioskodawcy, co również stanowi ograniczenie AKL.

W badaniu BEGIN Young 1, w okresie obserwacji wynoszącym 26 tyg., potwierdzono hipotezę badania o niemniejszej skuteczności IDeg w porównaniu do IDet w zakresie zmiany HbA1c względem wartości początkowych. Po 52 tyg. obserwacji, zmiany HbA1c względem wartości początkowych były porównywalne w obu grupach. Natomiast wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir w zakresie redukcji FPG oraz redukcji SMPG w 52 tyg. okresie obserwacji. Profil bezpieczeństwa był zbliżony w obu porównywanych grupach (IDeg vs IDet). Większość zgłoszonych

AEs w obu grupach miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i uznano, że jest mało prawdopodobne, aby były związane z zastosowanym leczeniem. Częstość występowania SAEs również była podobna w obu porównywanych grupach.

W ramach przeglądu opracowań wtórnych wnioskodawca zidentyfikował jedną pracę spełniającą kryteria włączenia: przegląd systematyczny Holmes 2019, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania długodziałających analogów insuliny u dorosłych i dzieci z cukrzycą typu 1 lub typu 2. W publikacji Holmes 2019 dla porównania insuliny degludec z insuliną detemir włączono dwa badania: 1 odnoszące się do populacji dzieci i młodzieży (badanie Thalange 2015, uwzględnione w AKL wnioskodawcy) oraz 1 badanie odnoszące się do populacji dorosłych (badanie Davies 2014, uwzględnione w AWA OT.4350.9.2016 dotyczącej wniosku refundacyjnego dla leku Tresiba w leczeniu cukrzycy u dorosłych). Natomiast dla porównania insuliny degludec z insuliną glargine włączono 4 badania dotyczące populacji dorosłych z cukrzycą typu 1 (uwzględnione w AWA OT.4350.9.2016) oraz 1 badanie niskiej jakości obejmujące populację dzieci (badanie Urakami 2017 – niewłączone do AKL wnioskodawcy z powodu niespełnienia kryteriów włączenia: dotyczyło populacji japońskiej). Autorzy publikacji Holmes 2019 wskazują, iż odnalezione dowody naukowe nie wykazują różnic w kontroli glikemii dla żadnego porównania długodziałających insulin lub ich różnych postaci. Wystąpienie hipoglikemii było mniej prawdopodobne podczas stosowania insuliny degludec niż insuliny glargine, a pacjenci przyjmujący insulinę detemir przybierali mniejszą masę ciała niż pacjenci, którym podawano insulinę degludec lub glargine.

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali innych opracowań wtórnych.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem przygotowanej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej (AE) była: „(...) 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 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.”

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (ang. cost-minimisation analysis, CMA). Jako uzasadnienie CMA wskazano wykazaną w ramach AKL wnioskodawcy porównywalną skuteczność insuliny detemir i insuliny glargine (dla insuliny glargine uwzględniono efekt klasy).

Jako komparatory w AE wnioskodawcy przyjęto, podobnie jak w AKL, finansowane w Polsce preparaty insuliny detemir i insuliny glargine (szczegółowe informacje na temat komparatorów, patrz rozdz. 3.6 AWA). W analizie przyjęto 12 miesięczny horyzont czasowy. Wnioskodawca przeprowadził oszacowania AE 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.

„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”.

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

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W AE wnioskodawcy zastosowano technikę analityczną CMA, w związku z czym w trakcie oszacowań nie uwzględniono parametrów skuteczności klinicznej.

Uwzględnione koszty

W ramach przeprowadzonej przez wnioskodawcę CMA uwzględniono, w wariancie podstawowym oszacowań, jedynie koszty nabycia substancji czynnych (insulina degludec, insulina detemir, insulina glargine). Założono,

iz pozostałe koszty (rozpoznanie i monitorowanie choroby, leczenie powikłań, stosowanie innych leków, leczenie działań niepożądanych) nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

Ceny preparatów insuliny degludec zostały przedstawione przez wnioskodawcę i są zgodne z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. (Obwieszczenie MZ). „Prognozowany udział poszczególnych opakowań insuliny degludec w analizowanej populacji chorych przyjęto zgodnie z najnowszymi danymi sprzedażowymi NFZ za okres styczeń-marzec 2020 r.:

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

Ceny insuliny detemir (1 preparat) i glargine (2 preparaty) zostały ustalone na podstawie [redacted] (są zgodne z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 grudnia 2020 r.). Uwzględniono jedynie preparaty refundowane w analizowanym wskazaniu. „Średni koszt insuliny glargine oszacowano przy uwzględnieniu udziału U poszczególnych opakowań zgodnie z najnowszymi danymi sprzedażowymi NFZ za okres styczeń-marzec 2020.”

W AE wnioskodawcy przyjęto dawkowanie poszczególnych preparatów zgodnie z badaniem klinicznym BEGIN Young 1. W wariancie podstawowym uwzględniono identyczną średnią dawkę dla wszystkich insuliny bazowych (degludec, detemir, glargine) stosowanych w badaniu (0,43 IU/kg).

[redacted]

Wartości wszystkich uwzględnionych w AE wnioskodawcy parametrów przedstawiono w rozdz. 10. AE wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

W AE wnioskodawcy zastosowano technikę analityczną CMA, w związku z czym w trakcie oszacowań nie uwzględniono parametrów opisujących użyteczności stanów zdrowia.

Dyskontowanie

Ze względu na przyjęcie w ramach AE wnioskodawcy 1-letniego horyzontu czasowego, w oszacowaniach nie uwzględniono dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań wnioskodawcy w zakresie podstawowego wariantu analizy minimalizacji kosztów, porównującego preparaty insuliny degludec z preparatami insuliny detemir oraz insuliny glargine.

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	insulina degludec		insulina detemir		insulina glargine	
perspektywa NFZ						
Koszt preparatów [zł]						
Koszt inkrementalny [zł]						
perspektywa wspólna						
Koszt preparatów [zł]						
Koszt inkrementalny [zł]						

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Ze względu na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości preparatów insuliny degludec nad wskazanymi przez wnioskodawcę komparatorami, tj. preparatami insuliny detemir i glargine (dla której w związku z brakiem badań uwzględniono efekt klasy), w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 4 rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie wnioskodawcy przedstawiono oszacowania ceny zbytu netto, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania wnioskowanej technologii (preparaty insuliny degludec), a kosztem stosowania technologii alternatywnych (refundowanych w ocenianym wskazaniu preparatów insuliny detemir i glargine), jest równa zero.

Dodatkowo, w związku z okolicznościami, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 6 pkt 3 rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie wnioskodawcy przedstawiono kalkulację ceny zbytu netto, przy której iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, nie jest wyższy od żadnego z ilorazów kosztu stosowania technologii alternatywnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię alternatywną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość.

Z uwagi na fakt, iż w AE wnioskodawcy założono taką samą wartość QALY zarówno dla wnioskowanej technologii (tj. preparaty insuliny degludec) i dla technologii opcjonalnych (refundowanych w ocenianym wskazaniu preparatów insuliny detemir i glargine), oszacowania wynikające z zapisów w § 5 ust. 4 oraz § 5 ust. 6 pkt 3 rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, są tożsame.

[Redacted content]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant z uwzględnieniem identycznej średniej dawki insuliny bazowych z początku (wariant 1A) i końca (1B) badania BEGIN Young 1. Przedstawiono również wyniki dla wariantu z uwzględnieniem różnych dawek poszczególnych insuliny (wariant 2) oraz przeanalizowano wariant z uwzględnieniem wykazanej w badaniu BEGIN Young 1 redukcji liczby zdarzeń hiperglikemii z ketozą podczas stosowania insuliny degludec (wariant 3).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Scenariusz analizy wrażliwości – dane wejściowe

Scenariusz		Wartość w analizie podstawowej	Wartość parametru testowana w analizie wrażliwości	Źródło
1A	Średnia dawka dobową insuliny bazowej	0,43 IU/kg	0,39 IU/kg	Średnia dawka insuliny bazowej na początku badania BEGIN Young 1
1B			0,47 IU/kg	Średnia dawka insuliny bazowej na koniec badania BEGIN Young 1
2	Różne dawkowanie insuliny degludec i komparatorów	DEG: 16,11 IU/d DET: 16,11 IU/d GLA: 16,11 IU/d	DEG: 14,25 IU/d DET: 17,96 IU/d GLA: 16,19 IU/d	BEGIN Young 1 oraz Vora 2014
3	Hiperglikemia z ketozą	Brak uwzględnienia różnic w częstościach występowania	Uwzględnienie różnic w częstościach występowania	BEGIN Young 1

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości

Substancja czynna	Perspektywa NFZ ()			Perspektywa wspólna ()		
	Roczny koszt terapii [zł]	Różnica rocznych kosztów terapii [zł]	Zmiana % względem analizy podstawowej	Roczny koszt terapii [zł]	Różnica rocznych kosztów terapii [zł]	Zmiana % względem analizy podstawowej
Wariant 1A						
insulina degludec						
insulina detemir						
insulina glargine						
Wariant 1B						
insulina degludec						
insulina detemir						
insulina glargine						
Wariant 2						
insulina degludec						
insulina detemir						
insulina glargine						
Wariant 3						
insulina degludec						
insulina detemir						
insulina glargine						

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Celem AE wnioskodawcy było ocena wpływu poszerzenia populacji docelowej o dzieci i młodzież w wieku 1-17 lat z cukrzycą typu 1 i z cukrzycą typu 2
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Jako populację uwzględniono dzieci i młodzież w wieku 1-17 lat z cukrzycą typu 1 i z cukrzycą typu 2
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Wnioskodawca w analizie ekonomicznej przedstawił porównanie wnioskowanej technologii z preparatami insuliny detemir i glargine. Podejście to jest zgodne z podejściem zaprezentowanym w pozostałych analizach wnioskodawcy. Dla oceny skuteczności insuliny degludec względem insuliny glargine, ze względu na brak badań porównawczych, uwzględniono efekt klasy. Insuliny glargine i detemir są aktualnie refundowane u dzieci od 2 r.ż. w związku z czym dla tej populacji nie ma refundowanego komparatora. (patrz rozdz. 3.6 AWA)
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Analizę ekonomiczną wykonano techniką minimalizacji kosztów, co jest zasadne z uwagi na brak odnalezionych badań, które wykazałyby różnice w efektach zdrowotnych pomiędzy wnioskowaną technologią (insulina degludec), a jednym ze wskazanych przez wnioskodawcę komparatorów insuliną detemir. Dla insuliny glargine założono efekt klasy.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Przyjęto perspektywę zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK/?	Kryterium porównania z co najmniej jednym komparatorem zostało spełnione w odniesieniu do dzieci z cukrzycą typu 1, skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z insuliną detemir została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny. Natomiast w odniesieniu do insuliny glargine, wnioskodawca przy założeniu efektu klasy dla wszystkich aktualnie refundowanych leków z grupy długodziałających insuliny, założył potencjalnie równą skuteczność insuliny degludec i glargine. Brak danych dla oceny skuteczności oceniane cząsteczki w populacji docelowej u pacjentów z cukrzycą typu 2.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W AE wnioskodawcy przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy. Jest to zgodne z zapisami wytycznych HTA AOTMiT oraz wystarczające, aby wykazać trwałe różnice w kosztach porównywanych produktów leczniczych
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Horyzont czasowy analizy ekonomicznej wnioskodawcy nie przekracza roku, w związku z tym, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, nie jest konieczne uwzględnianie rocznej stopy dyskontowej.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- „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 insulin 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.”
- „(...) Uwzględniono jedynie preparaty refundowane w analizowanym wskazaniu. [redacted]
- „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 (...) 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.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ze względu na fakt, iż w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej wnioskodawcy nie wykazano przewagi skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii nad wskazanymi technologiami alternatywnymi, w ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Takie podejście jest zgodne z wytycznymi HTA Agencji.

W AE wnioskodawcy, jako komparatory dla preparatów insuliny degludec wybrano refundowane we wnioskowanym wskazaniu preparaty insulin detemir i glargine, co jest zgodne z podejściem zastosowanym w pozostałych analizach wnioskodawcy (patrz też rozdz. 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę, w niniejszej AWA).

Przyjęta długość horyzontu czasowego (12 miesięcy) pozwala na ocenę różnic między kosztami porównywanych technologii i jest zgodna z wytycznymi HTA Agencji.

Nie zidentyfikowano istotnych błędów z strukturze ani formułach w dostarczonym modelu ekonomicznym.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. W modelu korzystano z obwieszczenia MZ aktualnego na dzień złożenia wniosku. Po dacie złożenia wniosku nastąpiła zmiana obwieszczenia MZ (obwieszczenie MZ z dnia 21.12.2020 r.), jednakże ceny refundowanych we wnioskowanym wskazaniu preparatów insuliny degludec, detemir i glargine nie uległy zmianie, w związku z czym nie było konieczności przeprowadzania obliczeń własnych Agencji.

Dane dotyczące udziału w rynku uwzględnionych w AE wnioskodawcy poszczególnych opakowań produktów leczniczych zawierających insuliny degludec i glargine przyjęto na podstawie danych sprzedażowych NFZ za okres styczeń-marzec 2020.

W podstawowym wariancie AE uwzględniono identyczne dawkowanie wszystkich analizowanych preparatów insuliny. Leczenie za pomocą różnych dawek poszczególnych insuliny było testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości. Wnioskodawca przedstawił źródła danych dla przyjętych w ramach analiz wrażliwości wartości parametrów i była możliwa ich weryfikacja.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca nie załączył żadnej informacji czy została przeprowadzona walidacja.

W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych w elektronicznej wersji modelu wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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

5.4. Komentarz Agencji

Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla finansowania preparatów insuliny degludec (Tresiba) w ocenianej populacji:

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant z uwzględnieniem identycznej średniej dawki insuliny bazowych z początku (wariant 1A) i końca (1B) badania BEGIN Young 1. Przedstawiono również wyniki dla wariantu z uwzględnieniem różnych dawek poszczególnych insuliny (wariant 2) oraz przeanalizowano wariant z uwzględnieniem wykazanej w badaniu BEGIN Young 1 redukcji liczby zdarzeń hiperglikemii z ketozą podczas stosowania insuliny degludec (wariant 3).

[REDACTED]

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono przegląd analiz ekonomicznych, w ramach którego odnaleziono jedną analizę ekonomiczną odpowiadającą ocenianemu problemowi decyzyjnemu (Thalange 2019b). W odnalezionej analizie przeprowadzono CMA, jako komparator dla insuliny degludec uwzględniono insulinę detemir.

„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. (...)

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.”

W publikacji Thalange 2019, ceny uwzględnionych w analizie preparatów insuliny zostały ustalone na podstawie rejestru „Monthly Index of Medical Specialities” (<https://www.mims.co.uk/>).

[REDACTED]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było oszacowanie prognozowanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) związanych z objęciem refundacją insuliny degludec (Tresiba) poniższej populacji:

- 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.

Insulina degludec (Tresiba) jest obecnie refundowana w następujących wskazaniach: 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).

Produkt leczniczy Tresiba finansowany będzie w ramach refundacji aptecznej.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i chorego). Dodatkowo uwzględniono perspektywę chorego. Wydatki ponoszone przez pacjenta nie zostały przedstawione w niniejszej AWA, ponieważ zawarte są w AWA wnioskodawcy w rozdziałach 3.2. oraz 3.3.

Horyzont czasowy

2 lata

Kluczowe założenia

Komparator

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 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.

Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym przyjęto założenie, że w leczeniu populacji docelowej stosowane są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce długodziałające analogi insuliny, tj. insulina detemir i insulina glargine (nie uwzględniono insuliny NPH i mieszanek insuliny, ponieważ nie stanowią one komparatora dla insuliny degludec w niniejszej analizie⁹). Strukturę rynku w ramach scenariusza istniejącego przyjęto zgodnie z udziałami insuliny detemir i insuliny glargine w ramach długodziałających analogów insuliny na podstawie najnowszych danych sprzedażowych NFZ za okres styczeń-marzec 2020.

⁹ Szczegółowy opis wyboru komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce przedstawiono w rozdz. 4.1. Analizy Problemu Decyzyjnego Wnioskodawcy

Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym przyjęto rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla preparatów Tresiba (insulina degludec) 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,

przy założeniu, że nastąpi częściowe przejmowanie rynku długodziałających analogów insuliny (15% w I i II roku).

W analizie wnioskodawcy upraszczająco przyjęto, że chorzy w obu analizowanych scenariuszach będą leczeni jedynie długodziałającymi analogami insuliny (założono, że stosowanie innych leków stanowiących terapię dodaną do insulinoterapii nie różnicuje analizowanych opcji terapeutycznych).

Warianty analizy

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie MS Excel 2016.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowi:

- 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.

Na potrzeby analizy przyjęto, że populacja docelowa obejmuje dzieci i młodzież z cukrzycą (typu 1 i typu 2) leczonych obecnie insuliną, ale niestosujących pomp insulinowych (zgodnie z założeniami przyjętymi w rozdz. 2.1.1. AWB Wnioskodawcy).

Docelową liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia insuliną degludec w dwóch kolejnych latach oszacowano na podstawie danych dotyczących cukrzycy, w dwóch wariantach: na podstawie danych NFZ opublikowanych w raporcie NFZ z listopada 2019 r. („NFZ o zdrowiu. Cukrzyca”) oraz na podstawie danych z publikacji Topór-Mądry 2019.

Liczebność populacji docelowej na podstawie danych NFZ oszacowano ekstrapolując dane dotyczące liczby dzieci i młodzieży z cukrzycą leczonych insuliną, niestosujących pomp insulinowych z lat 2013-2018 na 2021 i 2022 r. Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 27. Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie danych NFZ

Rok	Liczba dzieci i młodzieży z cukrzycą leczonych insuliną, niestosujących pomp insulinowych – dane ekstrapolowane z lat 2013-2018
2021	12 672
2022	12 977

W publikacji Topór-Mądry 2019 przedstawiono dane dotyczące odsetka chorych kupujących refundowane leki na cukrzycę lub paski do oznaczania glukozy we krwi w zależności od grupy wiekowej (szczegóły znajdują się w poniższej tabeli oraz AWB wnioskodawcy w rozdz. 2.1.2). W celu oszacowania liczby chorych kupujących refundowane leki na cukrzycę lub paski do oznaczania glukozy we krwi, przyjęto liczebność populacji w poszczególnych grupach wiekowych na podstawie danych GUS .

Tabela 28. Oszacowanie liczby chorych kupujących refundowane leki na cukrzycę oraz paski do oznaczania glukozy na podstawie danych z publikacji Topór-Mądry 2019 i danych GUS

Wiek	Odsetek chorych kupujących refundowane leki na cukrzycę lub paski do oznaczania glukozy*	Liczebność ludności w Polsce**		Liczba chorych	
		2021	2022	2021	2022
0-4 lata	0,0%	1 716 578	1 700 917	0	0
5-9 lat	0,1%	1 822 098	1 780 930	1 822	1 781
10-14 lat	0,4%	2 074 791	2 060 847	8 299	8 243
15-17	0,3%	1 105 401	1 151 042	3 316	3 453
SUMA				13 437	13 477

*na podstawie publikacji Topór-Mądry 2019; **na podstawie danych GUS

Liczebność populacji docelowej wnioskodawca oszacował przy założeniu odsetka dzieci i młodzieży z cukrzycą leczonych insuliną, niestosujących pomp insulinowych na poziomie 69,9% (średnia wartość oszacowana na podstawie danych z lat 2013-2018), na podstawie danych NFZ opublikowanych w raporcie NFZ z listopada 2019 r. "NFZ o zdrowiu. Cukrzyca" – szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 29. Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie danych z publikacji Topór-Mądry 2019 i danych GUS

Rok	Liczba dzieci i młodzieży kupujących leki na cukrzycę lub paski do oznaczania glukozy*	Odsetek dzieci i młodzieży leczonych insuliną, niestosujących pomp wśród dzieci i młodzieży realizujących recepty na leki lub paski**	Liczba dzieci i młodzieży z cukrzycą leczonych insuliną, nie stosująca pomp
2021	13 437	69,91%	9 394
2022	13 477		9 422

*na podstawie danych z publikacji Topór-Mądry 2019 oraz danych GUS; **oszacowano na podstawie danych NFZ opublikowanych w raporcie NFZ z 2019 r.

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. Wnioskodawca założył więc, że w przypadku stosowania pompy insulinowej chorzy nie przyjmują dodatkowo insuliny bazowej, w tym długodziałających analogów insuliny. Przewidywaną liczebność populacji 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". Szczegóły znajdują się w rozdz. 2.1.1. AWB Wnioskodawcy.

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana oszacowano na podstawie danych sprzedażowych NFZ. Założono, że insulina degludec jest stosowana raz dziennie w dawce 40 IU (DDD wg WHO), zgodnie z założeniami przyjętymi przez autorów analiz wpływu na budżet dla produktu Ryzodeg (insulina degludec/insulina aspart) i produktu Fiasp (insulina aspart). Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana oszacowano na 9 224 pacjentów (na podstawie danych sprzedażowych styczeń-marzec 2020 r.). Szczegóły znajdują się w rozdz. 2.1.3. AWB Wnioskodawcy.

Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji jest zgodna z populacją docelową wskazaną we wniosku. Ze względu na obecność innych dostępnych opcji terapeutycznych określono przybliżoną strukturę rynku w ramach scenariusza istniejącego oraz nowego.

W przypadku aktualnej praktyki (scenariusz istniejący) przyjęto upraszczające założenie, że w leczeniu populacji docelowej stosowane są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce długodziałające analogi insuliny, tj. insulina detemir i insulina glargine (Wnioskodawca nie uwzględnił insuliny NPH i mieszanek insuliny, ponieważ nie stanowią one komparatora dla insuliny degludec w niniejszej analizie). Strukturę rynku w ramach scenariusza istniejącego przyjęto zgodnie z udziałami IU insuliny detemir i insuliny glargine w ramach długodziałających analogów insuliny na podstawie najnowszych danych sprzedażowych za okres styczeń-marzec 2020 r.

W ramach scenariusza nowego przyjęto stopniowe przejmowanie rynku przez insulinę degludec – na poziomie 15% w I i II roku analizy, w tym proporcjonalne przejmowanie rynku insuliny detemir i insuliny glargine. Przyjęte przejmowanie rynku podyktowane jest aktualnym udziałem insuliny degludec wśród pozostałych

długodziałających analogów insuliny uwzględnionych w analizie na poziomie 14%. Spodziewany jest wzrost udziału insuliny degludec w rynku z uwagi na rozszerzenie wskazania refundacyjnego. Mając na uwadze niepewność parametru, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono przejmowanie rynku na poziomie 15% i 20% odpowiednio w I i II roku analizy.

Tabela 30. Udziały substancji czynnych w rynku –

Substancja czynna	Scenariusz		Scenariusz	
	Rok I	Rok II	Rok I	Rok II
Insulina degludec	0,00%	0,00%	15,00%	15,00%
Insulina detemir	12,01%	12,01%	10,21%	10,21%
Insulina glargine	87,99%	87,99%	74,79%	74,79%
Łącznie	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Koszty

Analizę wpływu na budżet 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 wrażliwości uwzględniono wykazaną w badaniu BEGIN Young 1 redukcję liczby zdarzeń hiperglikemii z ketozą podczas stosowania insuliny degludec (szczegóły dostępne są w rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** w AWB Wnioskodawcy oraz w rozdz. 6.3.2. niniejszej analizy).

Wnioskodawca przyjął 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. Szczegóły znajdują się w rozdz. 2.7.1. AWB Wnioskodawcy.

Grupa limitowa

„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)”.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	695 562	702 998
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	9 224	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	1 901 (min.1 409 – max. 2 393)	1 947 (min. 1 413 – max. 2 480)

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy –

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

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – [REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca przyjął 2-letni horyzont czasowy zgodnie z wytycznymi HTA oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Na dzień złożenia wniosku nie zidentyfikowano dostępnych bardziej aktualnych danych.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Ze względu na obecność innych dostępnych opcji terapeutycznych wnioskodawca określił przybliżoną strukturę rynku w ramach scenariusza istniejącego oraz nowego. Strukturę rynku w ramach scenariusza istniejącego wnioskodawca przyjął zgodnie z udziałami IU insuliny detemir i insuliny glargine w ramach długodziałających analogów insuliny na podstawie najnowszych danych sprzedażowych NFZ za okres styczeń-marzec 2020 r. Niemniej jednak w ocenie analityków Agencji trudno jest określić rzeczywiste tempo przejmowania rynku, ponieważ jest to parametr w dużej mierze oparty na założeniach Wnioskodawcy.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Założenia dotyczące struktury i zmian w rynku są zgodne w przedłożonych analizach.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	W dniu 1.02.2021 r. wystąpiono o udostępnienie danych sprzedażowych NFZ produktu leczniczego Tresiba (insulina degludec). Do dnia ukończenia prac nad niniejszą AWA, nie otrzymano odpowiedzi. Ponadto na podstawie dostępnych danych, w tym przeszłej sprzedaży leku Tresiba nie można jednoznacznie stwierdzić jak będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii lekowej.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Deklarowana we wnioskach refundacyjnych wielkość sprzedaży pokrywa zapotrzebowanie oszacowane w ramach BIA.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do przyjętego poziomu odpłatności wnioskowanego leku.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Produkt leczniczy będzie wprowadzony w ramach istniejącej grupy limitowej 14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości i scenariuszy skrajnych. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.3.2. niniejszej AWA.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (na podstawie rozdz. 6. AWB wnioskodawcy):

- „Wśród zidentyfikowanych ograniczeń analizy znajduje się brak bezpośrednich danych dotyczących liczby chorych z cukrzycą kwalifikujących się do leczenia insulinami, w tym insuliną degludec w Polsce.”

- „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.”
- „Ze względu na niepewność oszacowania populacji docelowej (m. in. brak ograniczenia populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 pod kątem analizowanego wskazania) poza wariantem podstawowym analizowano wariant maksymalny i minimalny.”
- „Założenia przyjęte w analizie mogą przeszacowywać populację dzieci i młodzieży z cukrzycą, u których insulina degludec będzie stosowana, z uwagi na oszacowanie populacji jako chorych leczonych insuliną niestosujących pomp, bez zastosowania ograniczeń dotyczących rodzaju insuliny ani wcześniejszego leczenia w przypadku chorych z cukrzycą typu 2. Dodatkowym parametrem, który może powodować przeszacowanie populacji jest przejmowanie rynku przez insulinę degludec. Niezależnie od przyjętej liczebności populacji niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała jednak, że wprowadzenie finansowania insuliny degludec w leczeniu dzieci i młodzieży z cukrzycą spełniających kryteria refundacyjne jest związane [redacted] W przypadku przyjęcia perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, wprowadzenie finansowania insuliny degludec w analizowanej populacji chorych jest związane [redacted].”
- „Należy podkreślić, że pomimo niepewności związanych z oszacowaniem docelowej populacji chorych, wprowadzenie finansowania insuliny degludec w analizowanej populacji [redacted] [redacted]”

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu elektronicznego,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W powyższym zakresie nie zidentyfikowano nieprawidłowości.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniające zmianę następujących parametrów:

- liczebność populacji docelowej,
- przejmowanie rynku długodziałających analogów insuliny przez insulinę degludec,
- średnią dawkę dobową insuliny bazowej.

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

Tabela 35. Opis założeń do analizy wrażliwości wnioskodawcy

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Opis zmodyfikowanych parametrów
MIN	Liczebność populacji docelowej	12 672 w I roku i 12 977 w II roku	9 394 w I roku i 9 422 w II roku
MAX			15 951 w I roku i 15 923 w II roku
1	Przejmowanie rynku przez insulinę degludec	15% w I roku i 15% w II roku analizy	15% w I roku i 20% w II roku analizy
2A	Średnia dawka dobową insuliny bazowej	0,43 IU/kg	0,39 IU/kg
2B			0,47 IU/kg
3	Różne dawkowanie insuliny degludec i komparatorów	DEG: 16,11 IU/d DET: 16,11 IU/d GLA: 16,11 IU/d	DEG: 14,25 IU/d DET: 17,96 IU/d GLA: 16,19 IU/d
4	Hiperglikemia z ketozą	Brak uwzględnienia różnic w częstościach występowania	Uwzględnienie różnic w częstościach występowania

Tabela 36. [Redacted]

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

Tabela 37. [Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

6.4. Komentarz Agencji

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Tresiba (insulina degludec) we wskazaniu cukrzyca przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Szwecja – <https://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia – <https://www.fhi.no/en/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.01.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Tresiba, insulin degludec, insulinum degludecum, diabetes. Wyszukiwano dokumenty opublikowane w języku angielskim. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (odnoszącą się do populacji młodzieży i dzieci powyżej 1 r.ż.) i 3 rekomendacje negatywne. W rekomendacji pozytywnej zwraca się głównie uwagę, iż wykazano równoważność insuliny degludec z insuliną detemir. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak złożenia wniosku refundacyjnego (2 rekomendacje) oraz brak efektywności kosztowej przy zaproponowanej cenie stosowania insuliny degludec. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne dla leku Tresiba (insulina degludec)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2018 (Francja)	Młodzież i dzieci powyżej 1 r.ż. z cukrzycą typu 1	<p>Rekomendacja: pozytywna</p> <p>Uzasadnienie: Wykazano równoważność leku Tresiba z insuliną detemir pod względem zmian HbA1c w okresie 26 tygodni, w skojarzeniu z insuliną aspart. Rzeczywista korzyść kliniczna¹⁰ ze stosowania leku Tresiba jest wysoka. Lek Tresiba nie zapewnia poprawy rzeczywistych korzyści klinicznych (IACB V¹¹) w porównaniu z insuliną detemir w leczeniu cukrzyca typu 1 u młodzieży i dzieci powyżej 1 r.ż. Produkt leczniczy Tresiba został zatwierdzony do refundacji w pozaszpitalnych aptekach i w leczeniu szpitalnym.</p>
AWMSG 2016 (Walia)	Cukrzyca u młodzieży i dzieci powyżej 1 r.ż.	<p>Rekomendacja: negatywna</p> <p>Uzasadnienie: brak złożenia wniosku refundacyjnego. Rekomendacja ta została ratyfikowana przez walijski rząd i będzie poddawana ponownej ocenie co trzy lata (data ostatniej aktualizacji: sierpień 2020 r.).</p>

¹⁰ Rzeczywista korzyść kliniczna (ang. actual clinical benefit, ACB) produktu leczniczego określana jest na podstawie wyników klinicznych oraz ciężkości leczonej choroby. Komitet ds. przejrzystości HAS szacuje ACB jako: wysoką, umiarkowaną, niską lub niewystarczającą, aby dany produkt leczniczy był finansowany ze środków publicznych.

¹¹ Poprawa rzeczywistej korzyści klinicznej (ang. improvement in actual clinical benefit, IACB) określana jest na podstawie poprawy klinicznej osiągniętej po zastosowaniu ocenianego produktu leczniczego w porównaniu z terapiami alternatywnymi. Komitet ds. przejrzystości HAS szacuje IACB: od I (tj. duża IACB) do IV (tj. niewielka IACB). Wartość IACB oszacowana na V oznacza brak poprawy rzeczywistych korzyści klinicznych.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p>SMC 2015 (Szkocja)</p>	<p>Cukrzyca u młodzieży i dzieci powyżej 1 r.ż.</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> negatywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Właściciel pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie przedstawił SMC wniosku refundacyjnego, związku z tym SMC nie może zalecić stosowania insuliny degludec w populacji pediatrycznej w ramach szkockiego NHS.</p> <p>SMC oceniła wcześniej insulinę degludec (Tresiba) w leczeniu cukrzycy u dorosłych i wydała pozytywną rekomendację do stosowania jej w leczeniu cukrzycy u dorosłych w ramach szkockiego NHS.</p>
<p>NCPE 2015 (Irlandia)</p>	<p>Cukrzyca u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1 r.ż.</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> negatywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> insulina degludec nie jest uważana za kosztowo efektywną w porównaniu z insuliną glargine w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1 r.ż., w związku z tym nie zaleca się jej refundacji po przedstawionej cenie.</p> <p>Komentarz analityka Agencji: w rekomendacji nie wskazano czy badania, na podstawie których przeprowadzono porównanie między insuliną degludec a insuliną glargine obejmowały populację dzieci i młodzieży.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach


Tabela 39. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Postać leku	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Belgia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bułgaria	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Chorwacja	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cypr	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Czechy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dania	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Estonia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Finlandia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Francja	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Grecja	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Hiszpania	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Holandia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Irlandia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Islandia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liechtenstein	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Litwa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Luksemburg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Państwo	Postać leku	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Łotwa				
Malta				
Niemcy				
Norwegia				
Portugalia				
Rumunia				
Słowacja				
Słowenia				
Szwajcaria				
Szwecja				
Węgry				
Wielka Brytania				
Włochy				

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Tresiba (insulina degludec), [REDACTED] jest finansowany w [REDACTED] krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi [REDACTED]. W [REDACTED] krajach finansowanie produktu leczniczego Tresiba (insulina degludec), [REDACTED], jest ograniczone do pacjentów: [REDACTED].

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Tresiba (insulina degludec), [REDACTED] jest finansowany w [REDACTED] krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi [REDACTED]. W [REDACTED] krajach finansowanie produktu leczniczego Tresiba (insulina degludec), wstrzykiwacze, jest ograniczone do pacjentów: [REDACTED].



Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 szt., wkłady 3 ml, kod EAN: 05909991107833 oraz Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 szt., wstrzykiwacze 3 ml, kod EAN: 05909991107864, we wskazaniach: 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).

Produkty lecznicze: Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów po 3 ml, kod EAN: 05909991107833 oraz Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 wstrzykiwacze po 3 ml, kod EAN: 05909991107864, są aktualnie finansowane ze środków publicznych, w ramach refundacji aptecznej we wskazaniach: cukrzyca typu 1. u dorosłych; cukrzyca typu 2. u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$; 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).

W związku z powyższym, należy przyjąć, że przedmiotem oceny w niniejszej AWA jest populacja 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 $\geq 8\%$ oraz 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.

Problem zdrowotny

Cukrzyca jest to grupa chorób metabolicznych charakteryzująca się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Etiologiczna klasyfikacja cukrzycy według WHO obejmuje: cukrzycę typu 1, cukrzycę typu 2, inne specyficzne typy cukrzycy oraz cukrzycę ciążową.

Cukrzyca typu 1: chorobowość w Polsce szacuje się na 0,3%. Zapadalność (w przeliczeniu na 100 000 osób na rok) w Polsce, podobnie, jak w większości krajów, zwiększa się od połowy lat 90. XX w.; w latach 1989-2004 wynosiła średnio 10,2 i wykazywała wyraźny trend wzrostowy. Wiek zachorowania: na ogół < 30 r.ż.; 2 szczyty zapadalności – większy w 10-12 r.ż. (rok wcześniej u dziewcząt niż u chłopców), mniejszy w 16-19 r.ż.

Cukrzyca typu 2: chorobowość w Polsce wynosi 1,6-4,7% (istnieją doniesienia o większej chorobowości w populacjach miejskich), średni 3,5% (wg WHO), na świecie od 1% (Chiny) do $>50\%$ (Indianie Pima i niektóre plemiona mikroindonezyjskie). Zapadalność (na 100 000 osób na rok) w Polsce szacuje się na około 200. Wiek zachorowania: na ogół > 30 r.ż., zapadalność zwiększa się z wiekiem do 70 r.ż., później się zmniejsza. Umieralność: w Polsce około 15 na 100 000 osób (> 75 r.ż. - > 120), 70% zgonów z powodu powikłań sercowo-naczyniowych.

Rokowanie odnośnie inwalidztwa jest niekorzystne w retinopatii cukrzycowej i zespole stopy cukrzycowej. Dobra kontrola glikemii może poprawić rokowanie dzięki zapobieganiu powikłaniom przewlekłym lub hamowaniu ich rozwoju. Udowodniono to w odniesieniu do nefropatii i retinopatii. Zmniejszenie odsetka HbA1c o 1% zmniejszyło ryzyko retinopatii o 45%. W cukrzycy typu 2 najistotniejszy wpływ na rokowanie mają powikłania sercowo-naczyniowe.

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako komparatory uwzględniono insuliny długodziałające: insulinę detemir i insulinę glargine. Wybrane alternatywne technologie lekowe są rekomendowane przez polskie oraz zagraniczne wytyczne postępowania terapeutycznego oraz są refundowane ze środków publicznych w Polsce.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 badania RCT (BEGIN Young 1) oceniające insulinę degludec w porównaniu z insuliną detemir w populacji pediatrycznej w wieku od 1 do 17 r.ż. z cukrzycą typu 1.

W AKL wnioskodawcy uwzględniono także 7 badań dotyczących efektywności praktycznej: Schmitt 2020, Tumini 2020, Tumini 2020b, Elahi 2019, Kochar 2018, Predieri 2018 i Bohn 2017.

Głównym ograniczeniem przeglądu systematycznego wnioskodawcy jest brak badań umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec z insuliną glargine, a także badań pozwalających ocenić skuteczności i bezpieczeństwo insuliny degludec w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2. Ponadto, nie odnaleziono badań długoterminowych – w badaniu BEGIN Young 1 okres obserwacji trwał 52 tyg., natomiast w badaniach skuteczności praktycznej najdłuższy okres obserwacji wynosił 15 miesięcy. Część wyników badania BEGIN Young 1 pochodzi z niepublikowanych danych wnioskodawcy.

Wyniki analizy skuteczności wskazują, że w badaniu BEGIN Young 1, dla okresu obserwacji wynoszącego 26 tyg., potwierdzono hipotezę badania o niemniejszej skuteczności IDeg w porównaniu do IDet w zakresie zmiany HbA1c względem wartości początkowych. Po 52 tyg. obserwacji, zmiany HbA1c względem wartości początkowych były porównywalne w obu grupach (różnice nie były istotne statystycznie). Po 52 tyg. obserwacji, wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir w zakresie redukcji FPG (MD=-1,62 mmol/l) oraz redukcji SMPG (MD=-0,79 mmol/l). Różnice dla 26 tyg. okresu obserwacji dla FPG i SMPG nie osiągnęły istotności statystycznej. Wykazano, iż w 52 tyg. okresie obserwacji pacjenci stosujący IDeg wymagali 30% mniej insuliny bazowej i 18% mniej insuliny łącznie (insuliny bazowej i insuliny aspart) niż pacjenci z grupy IDet. Stosunek dawki insuliny bazowej do insuliny aspart w grupie IDeg wyniósł 41:59, natomiast w grupie IDet 48:52.

Skuteczność praktyczna

- Badanie Schmitt 2020: podczas terapii IDeg nie stwierdzono zmiany wartości HbA1c względem wartości początkowych. Spadek HbA1c o co najmniej 0,5% wystąpił u 29% pacjentów. Istotnie statystycznemu zmniejszeniu uległy częstotliwość wizyt w poradni ciągu roku względem wartości początkowych oraz wskaźnik przyjęć w ciągu roku powodu DKA. Spośród wszystkich chorych uwzględnionych w badaniu, 20% pacjentów nie odpowiedziało na leczenie IDeg, a u 30% stwierdzono podwójną odpowiedź na leczenie (wystąpiła u nich zarówno zmiana HbA1c, jak i redukcja wizyt w klinice z powodu DKA).
- Badanie Tumini 2020: nie obserwowano różnicy we współczynniku I:CHO pomiędzy posiłkami. U pacjentów stosujących IDeg stwierdzono istotny statystycznie spadek ISF po 3 i 6 miesiącach względem wartości początkowych (zmiany wyniosły odpowiednio: -6,27 i -8,92).
- Badanie Tumini 2020b: nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (IDeg, IGlar, CSII) w zakresie wartości FPG (mg/dl) oraz stężenia glukozy w ciągu dnia w czasie trwania obozu.
- Badanie Elahi 2019: po 3 i 6 miesiącach zmiana poziomu HbA1c w porównaniu do wartości wyjściowych u pacjentów z cukrzycą typu 1 była niewielka ($p > 0,05$). Natomiast, u pacjentów z cukrzycą typu 2, po 3 miesiącach terapii IDeg, poziom HbA1c obniżył się o około 1%, był on istotnie statystycznie mniejszy u 12 chorych, którzy ukończyli 16-miesięczny okres leczenia (zmiana z 10,3% na 8,3%).
- Badanie Kochar 2018: po 26 tygodniach terapii IDeg stwierdzono istotne statystycznie obniżenie poziomu HbA1c i FPG w porównaniu do wartości wyjściowych (odpowiednio: HbA1c: z 9,65 do 8,60%; FPG: z 156,93 do 109,37 mg/dl), a także zapotrzebowanie na dawkę insuliny bazowej (zmiana z 0,42 na 0,46 U/kg/dzień) oraz na potrzebne dawki insuliny posiłkowej (zmiana z 0,49 na 0,35 U/kg/dzień).
- Badanie Predieri 2018: po 3 miesiącach leczenia IDeg, stwierdzono u pacjentów spadek mediany HbA1c z 7,5% do 7,2%, a po 12 miesiącach do 7,3%. Po 12 miesiącach terapii, prawidłowy poziom HbA1c ($\leq 7,5\%$) osiągnęło 62,2% pacjentów. Jednakże zmiany nie były istotne statystycznie. Zmiany poziomu FPG również nie osiągnęły istotności statystycznej. Po 12 miesiącach terapii IDeg średni poziom FPG był o 3% względem wartości początkowych.
- Badanie Bohn 2017: u chorych z cukrzycą typu 1 (dorośli i dzieci) stosujących IDeg w porównaniu z wartościami początkowymi, istotnie statystycznie zmniejszyła się dzienna dawka dobową przyjmowanej insuliny bazowej (z 0,43 U/kg do 0,38U/kg) i liczba iniekcji w ciągu dnia (z 1,7 do 1,1). Obserwowano niewielki wzrost BMI oraz HbA1c. Zmniejszyła się częstość występowania hipoglikemii na pacjentolata względem wartości początkowych, jednak zmiana ta nie była istotna statystycznie. Wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 (dorośli i dzieci), po rozpoczęciu terapii IDeg stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie HbA1c (z 7,9% do 7,1%) oraz liczby iniekcji w ciągu dnia względem wartości początkowych (z 1,3 do 1,1). Dobowa dawka insuliny podstawowej nieznacznie (i nieistotnie statystycznie) zmniejszyła się. Nie zaobserwowano innych zmian.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu BEGIN Young 1 analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W badaniu tym wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie.

Profil bezpieczeństwa był zbliżony w obu porównywanych grupach. Większość zgłoszonych zdarzeń niepożądanych (AEs) w obu grupach miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i uznano, że jest mało prawdopodobne, aby były związane z zastosowanym leczeniem. Spośród tych AEs, które uznano za prawdopodobnie lub możliwie związane ze stosowanym lekiem, około 97% z nich ustąpiło do czasu zakończenia badania.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) również była podobna w obu porównywanych grupach. Najczęściej raportowanymi ciężkimi AEs w obu grupach (IDeg i IDet) były: infekcje, hipoglikemia i hiperglikemia.

Odsetek SAEs uznanych za prawdopodobnie lub możliwie związane ze stosowanym produktem leczniczym wynosił odpowiednio: w grupie IDeg: 5 zdarzeń na 100 pacjentolat, a w grupie IDet: 3 zdarzenia na 100 pacjentolat. Tylko trzech uczestników badania, wszyscy z grupy IDet, wycofało się z badania z powodu AEs (niewłaściwe podanie leku w badaniu, napad hipoglikemiczny i zaburzenia lękowe).

Zgłoszono dwa przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej, oba w grupie IDeg, ale uznano, że jest mało prawdopodobne, aby były związane ze stosowanym leczeniem.

Autorzy badania wskazali, iż nie wykazano istotnych klinicznie różnic od początku do końca trwania badania, a także pomiędzy porównywanymi grupami (IDeg vs IDet) w zakresie parametrów życiowych, badania fizykalnego, elektrodiagramu, badania dna oka lub pomiarów laboratoryjnych. Jednakże nie przedstawiono żadnych wyników dla ww. wymienionych parametrów.

W ramach analizy bezpieczeństwa, po 52 tyg. terapii, wykazano: w grupie IDeg raportowano istotnie statystycznie mniej niż w grupie IDet epizodów: hiperglikemii z objawami, hiperglikemii (>14,1 mmol/l) z ketozą (>0,6 mmol/l), hiperglikemii (>14,1 mmol/l) z ketozą (>1,5 mmol/l) i hiperglikemii (>14,1 mmol/l) z ketozą (>3,0 mmol/l), a także stwierdzono istotnie statystycznie większy wzrost wyniku odchylenia standardowego (ang. standard deviation score, SDS) masy ciała u pacjentów leczonych insuliną degludec w porównaniu do insuliny detemir.

Badanie Tumini 2020: nie obserwowano zmiany w BMI oraz nie raportowano epizodów ciężkiej hipoglikemii, kwasicy ketonowej i innych zdarzeń niepożądanych w czasie okresu obserwacji

Badanie Tumini 2020b: w czasie trwania obozu, w trzech grupach (IDeg, IGla, CSII) obserwowano zwiększoną częstość występowania hipoglikemii, a różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Nie stwierdzono żadnego epizodu ciężkiej hipoglikemii z zaburzeniami zdolności poznawczych, drgawkami lub śpiączką lub potrzebą pomocy i/lub podaniem glukagonu.

Badanie Elahi 2019: po rozpoczęciu leczenia cukrzycowa kwasica ketonowa wystąpiła u 10 chorych (z 98 ogółem) (pojedyncze epizody). Ciężką hipoglikemię stwierdzono u 4 pacjentów z cukrzycą typu 1 przed rozpoczęciem terapii IDeg (po 1 lub 2 epizody) i u 5 pacjentów z cukrzycą typu 1 w trakcie terapii IDeg (po 1 epizodzie).

Badanie Kochar 2018: u 16,7% pacjentów wystąpiła co najmniej 1 objawowa hipoglikemia, a u 43,3% co najmniej 1 epizod hiperglikemii. U żadnego pacjenta po terapii IDeg nie wystąpiła ciężka hipoglikemia ani cukrzycowa kwasica ketonowa. Jeden pacjent, leczony insuliną od 5 lat, miał lipodystrofię, a u 3 (10%) stwierdzono reakcje w miejscu podania. Nie raportowano żadnych innych zdarzeń niepożądanych.

Badanie Predieri 2018: po rozpoczęciu leczenia IDeg, w 12 miesięcznym okresie obserwacji, nie stwierdzono żadnego przypadku hipoglikemii. Ponadto, nie raportowano innych działań niepożądanych.

Według ChPL Tresiba do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu insuliną degludec należą: hipoglikemia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem przygotowanej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej (AE) była: „(...) ocena kosztów stosowania insuliny degludec (Tresiba) w następującym wskazaniu: Cukrzyca typu I 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 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.”

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA). Jako uzasadnienie CMA wskazano wykazaną w ramach AKL wnioskodawcy porównywalną skuteczność insuliny degludec i insuliny glargine (dla insuliny glargine uwzględniono efekt klasy). Jako komparatory w AE wnioskodawcy przyjęto, podobnie jak w AKL, finansowane w Polsce preparaty insuliny degludec i insuliny glargine. W analizie przyjęto 12 miesięczny horyzont czasowy. Wnioskodawca przeprowadził oszacowania AE w dwóch wariantach, z perspektywy NFZ i wspólnej.

Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla finansowania preparatów insuliny degludec (Tresiba) w ocenianej populacji:

[Redacted content]

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant z uwzględnieniem identycznej średniej dawki insuliny bazowych z początku (wariant 1A) i końca (1B) badania BEGIN Young 1. Przedstawiono również wyniki dla wariantu z uwzględnieniem różnych dawek poszczególnych insuliny (wariant 2) oraz przeanalizowano wariant z uwzględnieniem wykazanej w badaniu BEGIN Young 1 redukcji liczby zdarzeń hiperglikemii z ketozą podczas stosowania insuliny degludec (wariant 3).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było określenie konsekwencji finansowych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Tresiba (insulina degludec) w leczeniu populacji: 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 $\geq 8\%$ oraz 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. Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Brano pod uwagę 2-letni horyzont czasowy.

Wyniki analiz wrażliwości z uwzględnieniem różnic w dawkowaniu lub w częstościach występowania zdarzeń hiperglikemii z ketozą wskazują

Wybór niniejszej technologii medycznej związany

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Łącznie odnaleziono 4 rekomendacje odnoszące się do refundacji produktu Tresiba (insulina degludec) w leczeniu dzieci i młodzieży z cukrzycą. Jedna rekomendacja (odnosząca się do populacji młodzieży i dzieci powyżej 1 r.ż.) była pozytywna, natomiast 3 rekomendacje były negatywne. W rekomendacji pozytywnej zwraca się głównie uwagę, iż wykazano równoważność insuliny degludec z insuliną detemir. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak złożenia wniosku refundacyjnego (2 rekomendacje) oraz brak efektywności kosztowej przy zaproponowanej cenie stosowania insuliny degludec.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Wszelkie ograniczenia i niezgodności analiz względem wytycznych HTA (o ile wystąpiły) przedstawiono w poszczególnych rozdziałach niniejszej AWA.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Biester 2014	Biester T., et al.: Insulin degludec's ultra-long pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes. <i>Pediatr Diabetes</i> . 2014 Feb; 15(1): 27-33.
Bohn 2017	Bohn B., et al.: Real-life experience of patients starting insulin degludec. A multicenter analysis of 1064 subjects from the German/Austrian DPV registry., <i>Diabetes Res Clin Pract</i> . 2017 Jul;129:52-58
Elahi 2019	Elahi S., et al.: Impact of switching youth with diabetes to insulin degludec in clinical practice, <i>Endocrine Practice</i> , 2019, 25(3), 226-229.
Hathout 2003	Biester T., et al.: Insulin degludec's ultra-long pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes. <i>Pediatr Diabetes</i> . 2014 Feb;15(1):27-33
Holmes 2019	Holmes R.S., et al.: Comparative effectiveness and harms of long-acting insulins for type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2019; 21(4): 984-992.
iDEAt2	Wheeler M. D., et al.: A 26-week, randomized trial of insulin detemir versus NPH insulin in children and adolescents with type 2 diabetes (iDEAt2). <i>European Journal of Pediatrics</i> , 2018, 177(10), 1497-1503.
Kochar 2018	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., <i>Int J Pediatr Endocrinol</i> . 2018;2018:6.
Predieri 2018	Predieri B., et al.: Switching From Glargine to Degludec: The Effect on Metabolic Control and Safety During 1-Year of Real Clinical Practice in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes., <i>Front Endocrinol (Lausanne)</i> . 2018 Aug 23;9:462.
Schmitt 2020	Schmitt J., Scott M. L.: Insulin Degludec in Adolescents with Type 1 Diabetes: Is Newer Better? - A Retrospective Self-Control Case Series in Adolescents with a History of Diabetic Ketoacidosis., <i>Horm Res Paediatr</i> . 2019;92(3):179-185
Thalange 2014	Thalange N., et al.: Long-term efficacy and safety of insulin degludec in combination with bolus insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes, <i>Diabetologia</i> , 2014, 57:1 SUPPL. 1, S395
Thalange 2014b	Thalange N., et al.: Long-term efficacy and safety of insulin degludec (Ideg) in combination with bolus insulin aspart (IAsp) in children and adolescents with type 1 diabetes (T1D), <i>Pediatric Diabetes</i> , 2014, 15, SUPPL. 19, 45.
Thalange 2015	Thalange N., et al.: Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. <i>Pediatr Diabetes</i> . 2015;16(3):164- 176
Thalange 2015b	Thalange N., et al.: Safety and efficacy of insulin degludec in children and adolescents with Type 1 diabetes, <i>Diabetic Medicine</i> , 2015, 32, SUPPL. 1, 67-68
Thalange 2016	Thalange N., et al.: The incidence 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, <i>Pediatric Diabetes</i> , 2016, 17, Supplement 24, 107- 108
Thalange 2017	Thalange N., et al.: 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.
Thalange 2019	Thalange N., 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. <i>Pediatr Diabetes</i> . 2019;20(3):314- 320.
Thalange 2019b	Thalange N., et al.: 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.
Tumini 2020	Tumini S., et al.: Insulin/carbohydrates ratio during the first 6-month therapy with insulin degludec in a paediatric population with type 1 diabetes previously treated with insulin glargine. An observational longitudinal study., <i>Endocrinol Diabetes Metab</i> . 2020 Mar 12;3(2):e00121.
Tumini 2020b	Tumini S., et al.: Effectiveness and safety of flexible therapeutic schemes including first- and second generation basal insulins during a pediatric summer diabetes camp., <i>Pediatr Rep</i> . 2020 Apr 7;12(1):8254.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ADA / EASD 2018	Davies M.J. et al.: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). <i>Diabetologia</i> (2018) 61:2461–2498.
ADA / EASD 2019	Buse J.B., et al.: 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). <i>Diabetologia</i> (2020) 63:221–228.
ADA 2020	American Diabetes Association. 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. <i>Diabetes Care</i> . 2020 Jan; 43(Supplement 1): S163-S182
AWMSG 2016	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Final Appraisal Recommendation Advice No: 2816 – October 2016. Insulin degludec (Tresiba) 100 units/ml and 200 units/ml solution for injection in pre-filled pen (FlexTouch) or 100 units/ml solution for injection in cartridge (Penfill).
HAS 2018	Haute Autorité de Santé (HAS). Insulin degludec (Tresiba), long-acting insulin analogue. September 2018.
IDF 2017	International Diabetes Federation: Pocketbook For Management Of Diabetes In Childhood And Adolescence In Under-Resourced Countries. 2nd Edition. Brussels, 2017
ISPAD 2017	Sundberg F., et al.: Managing diabetes in preschool children. <i>Pediatric Diabetes</i> . 2017; 1–19.
ISPAD 2018a	Danne T., Phillip M., Buckingham B. A., et al., ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes, <i>Pediatric Diabetes</i> October 2018; 19 (Suppl. 27): 115–135.
ISPAD 2018b	Zietler P., Arslanin S., Fu J., et al., ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth, <i>Pediatric Diabetes</i> October 2018; 19 (Suppl. 27): 28–46.
NCPE 2015	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE). Cost Effectiveness of insulin degludec (Tresiba) for the treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children greater than one year. Date 4th May 2015.
NICE 2016	National Institute for Health and Care Excellence, Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management. NICE guideline [NG18] Published date: 01 August 2015 Last updated: 08 November 2016
PTD 2020	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2020). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2020. <i>Diabetologia Praktyczna</i> . 2020; 9 (1).
SIGN 2017	Scottish Intercollegiate Guidelines Network: SIGN 154 • Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. A national clinical guideline. November 2017
SIGN 2017a	Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Management of diabetes. A national clinical guideline. March 2010. Updated November 2017
SMC 2015	Scottish Medicines Consortium (SMC). Statement of Advice: Insulin degludec (Tresiba). SMC No. (1060/15).

Pozostałe publikacje

AWA OT.4330.5.2019	Analiza Weryfikacyjna Agencji: Wniosek o objęcie refundacją leku Ryzodeg (insulinum degludecum+insulinum aspartum) we wskazaniach: cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej, cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii, cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO). OT.4330.5.2019
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:l1226. doi: 10.1136/bmj.l1226
ChPL Tresiba	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tresiba (data ostatniej aktualizacji EMA: 15.01.2021 r.)
Obwieszczenie MZ z 21.12.2020 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r.
Obwieszczenie MZ z 24.08.2020 r.	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.
Raport IOZ 2018	Kalbarczyk WP, et al. Cukrzyca. Gdzie jesteśmy? Dokąd zmierzamy? Raport Instytutu Ochrony Zdrowia. Warszawa 2018. http://www.rpp.gov.pl/raport_cukrzyca_18.pdf

- Szczeklik 2018 Sieradzki J.: Cukrzyca. W: Gajewski P. (red.), i in.: Interna Szczeklika 2018. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2018; 1463-1485.
- Szymańska-Garbacz 2018 Szymańska-Garbacz E., Czupryniak L.: Praktyka kliniczna – przewodnik insulinoterapii: Insulinoterapia w cukrzycy o znanej przyczynie. Med. Prakt., 2018; 6: 91–93. <https://www.mp.pl/insulinoterapia/przypadki/188544,insulinoterapia-w-cukrzycy-o-znanej-przyczynie> (data dostępu:
- Thalange 2019 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/bmjdr-2019-000664

15. Załączniki

- Zał. 1. [REDACTED]: Insulina degludec (Tresiba) w leczeniu cukrzycy. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2020 r.
- Zał. 2. [REDACTED]: Insulina degludec (Tresiba) w leczeniu cukrzycy. Analiza kliniczna. Warszawa, 2020 r.
- Zał. 3. [REDACTED]: Insulina degludec (Tresiba) w leczeniu cukrzycy. Analiza minimalizacji kosztów. Warszawa, 2020 r.
- Zał. 4. [REDACTED]: Insulina degludec (Tresiba) w leczeniu cukrzycy. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2020 r.
- Zał. 5. [REDACTED]: Insulina degludec (Tresiba) w leczeniu cukrzycy. Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań. Warszawa, 2021 r.