

## Rekomendacja nr 16/2021

z dnia 19 lutego 2021 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie oceny 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  $\geq 8\%$ , cukrzyca typu 2  
u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy  
i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej  
lub nocnej hipoglikemii, cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie  
z definicją wg WHO)**

**Prezes Agencji** rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:

- 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,

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  $\geq 8\%$ ,
- 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)

w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go z 30% poziomem odpłatności w ramach refundacji aptecznej [redacted]

### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii [redacted]

Aktualnie insulina degludec jest finansowana ze środków publicznych w populacji z cukrzycą typu 1 u dorosłych, cukrzycą typu 2 u pacjentów dorosłych leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq 8\%$ , cukrzycą typu 2 u pacjentów dorosłych leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii, cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO). Oceniany wniosek dotyczy rozszerzenia wskazań refundacyjnych o populację pediatryczną, młodzież i dzieci powyżej 1. roku życia.

Ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się głównie na wynikach porównania bezpośredniego insuliny degludec (IDec) z insuliną detemir (IDet) w populacji pediatrycznej w wieku od 1 do 17 r.ż. z cukrzycą typu 1 na podstawie badania BEGIN Young 1.

Zgodnie z wynikami badania BEGIN Young 1, dla okresu obserwacji wynoszącego 26 tyg., potwierdzono hipotezę badania i wykazano niemniejszą skuteczność insuliny degludec w porównaniu do insuliny detemir w zakresie zmiany hemoglobiny glikowanej HbA1c względem wartości początkowych. Po 52 tyg. obserwacji, zmiany HbA1c względem wartości początkowych były porównywalne w obu grupach, przy czym różnice nie były istotne statystycznie. Po 52 tyg. obserwacji, wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir w zakresie redukcji stężenia glukozy na czczo (FPG) i samodzielnego pomiaru glukozy we krwi (SMPG). Różnice dla 26 tyg. okresu obserwacji dla FPG i SMPG nie osiągnęły istotności statystycznej. Wykazano także, iż w 52 tyg. okresie obserwacji pacjenci stosujący insulinę degludec wymagali 30% mniej insuliny bazowej i 18% mniej insuliny łącznie (insuliny bazowej i insuliny aspart) niż pacjenci z grupy insuliny detemir.

W ramach analizy bezpieczeństwa, po 52 tyg. terapii, w grupie IDeg raportowano istotnie statystycznie mniej niż w grupie IDet epizodów: hiperglikemii z objawami, hiperglikemii z ketozą oraz stwierdzono istotnie statystycznie większy wzrost wyniku odchylenia standardowego masy ciała u pacjentów leczonych insuliną degludec w porównaniu do insuliny detemir.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono także opracowanie wtórne Holmes 2019, którego autorzy wnioskuje, iż odnalezione dowody naukowe nie wykazują różnic w kontroli glikemii dla żadnego porównania długodziałających insulin (insulina degludec, insulina detemir i insulina glargine) lub ich różnych postaci.

Niemniej należy podkreślić, że nie zidentyfikowano 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, co stanowi główne ograniczenie przeprowadzonej analizy.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego wykazała

Biorąc pod uwagę ograniczenia oceny skuteczności klinicznej oraz wyniki analizy ekonomicznej i finansowej i związane z nimi niepewności, objęcie refundacją ocenianej technologii można uznać za zasadne

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów po 3 ml, kod GTIN: 05909991107833, proponowana cena zbytu netto: ,
- • Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 wstrzykiwacze po 3 ml, kod GTIN: 05909991107864, proponowana cena zbytu netto:

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  $\geq 8\%$ ,
- cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii,
- cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności 30%, lek ma być w ramach refundacji aptecznej, w istniejącej grupie limitowej 14.3: Hormony trzustki – długo działające analogi insulin.

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ, produkty lecznicze: Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 100j./ml, 5 wkładów po 3 ml, kod GTIN: 05909991107833 oraz Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 200j./ml, 3wstrzykiwacze po 3ml, kod GTIN: 05909991107864, są aktualnie finansowane ze środków publicznych, w ramach refundacji aptecznej (zakładka A1. Obwieszczenia MZ4: Leki refundowane dostępne 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  $\geq 8\%$ ,
- cukrzyca typu 2. u dorosłych 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).

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 związku z powyższym, należy przyjąć, że przedmiotem bieżącej oceny 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 Światowej Organizacji Zdrowia (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, co udowodniono w odniesieniu do nefropatii i retinopatii. Zmniejszenie odsetka hemoglobiny glikowanej HbA1c o 1% zmniejszyło ryzyko retinopatii o 45%. W cukrzycy typu 2 najistotniejszy wpływ na rokowanie mają powikłania sercowo-naczyniowe.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Odnalezione wytyczne kliniczne wymieniają możliwe do zastosowania insuliny: insuliny ludzkie o pośrednim czasie działania (ang. *neutral protamine Hagedorn*, NPH) oraz długodziałające analogi insuliny: insulina detemir i insulina glargine oraz insulina degludec, przy czym nie wskazują, które z wymienionych insulin długodziałających są preferowane w leczeniu cukrzycy u dzieci i młodzieży.

Zgodnie opinią ekspercką, 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 (NPH), a także część pacjentów obecnie stosujących metforminę.

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. Zdrow. 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.

Wnioskodawca jako komparatory w przypadku cukrzycy typu 1 i 2 przyjął aktualnie finansowane w Polsce ze środków publicznych insuliny długodziałające, tj. insulina detemir i insulina glargine.

Należy zaznaczyć, że insulina detemir i insulina glargine są finansowane ze środków publicznych w populacji pediatrycznej od 2 r.ż. W związku powyższym nie wskazano komparatora dla populacji pediatrycznej w wieku od 1 do 2 r.ż. W uzasadnieniu wnioskodawca wskazał, 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. 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 wg International Diabetes Federation (IDF) w populacjach pochodzenia europejskiego prawie wszystkie dzieci i młodzież z cukrzycą mają cukrzycę typu 1.

Wnioskodawca nie wskazał uzasadnienia dla pominięcia NPH jako komparatora dla populacji z cukrzycą typu 1.

Reasumując, wybór komparatorów przez wnioskodawcę można uznać za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Insulina degludec wiąże się swoiście z ludzkimi receptorami insuliny i daje ten sam efekt farmakologiczny co insulina ludzka. Działanie insuliny polegające na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi występuje, gdy insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych ułatwiając wychwyty glukozy i hamując jednocześnie uwalnianie glukozy z wątroby.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Tresiba lek jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Tresiba.

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

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

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 badanie pierwotne, oceniające insulinę degludec (IDec) w porównaniu z insuliną detemir (IDet) (stosowanych razem z insuliną aspart/bolus) w populacji pediatrycznej w wieku od 1 do 17 r.ż. z cukrzycą typu 1:

- badanie BEGIN Young 1 – wielośrodkowe randomizowane, niezaślepienie badanie kliniczne fazy IIIb, typu open-label, z grupami równoległymi. Typ hipotezy: *non-inferiority*. Okres obserwacji: 53 tyg.: dwa 26-tyg. okresy leczenia, 7-dniowy okres wymycia (ang. washout period). Liczba pacjentów: 360: IDeg: 174, IDet: 176 (w tym 1 pacjent wykluczony z badania przed rozpoczęciem terapii). W opinii Agencji ryzyko błędu systematycznego w badaniu BEGIN Young 1, oceniane wg Cochrane Handbook, 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.

Ponadto uwzględniono 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). Ocena badania wg skali NICE 6/8 pkt;
- 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. Ocena badania wg skali NICE 4/8 pkt;

- Kochar 2018 – retrospektywne badanie, do którego włączano dzieci i młodzież z cukrzycą typu 1, którzy stosowali insulinę degludec w połączeniu z szybko działającą insuliną przez co najmniej 26 tygodni i prowadzili dziennik monitorowania poziomu glukozy we krwi z co najmniej trzema pomiarami SMBG dziennie. Ocena badania wg skali NICE 5/8 pkt;
- Predieri 2018 – retrospektywne badanie, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo insuliny degludec u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 leczonych wcześniej insuliną glargine. Ocena badania wg skali NICE 5/8 pkt;
- 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. Ocena badania wg skali NICE 5/8 pkt;
- 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. Ocena badania wg skali NOS 8/9 pkt;
- Tumini 2020b – prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone na podstawie danych zebranych od wszystkich dzieci uczestniczących w obozie dla diabetyków w dniach 4-9 sierpnia 2017r. we Włoszech. Ocena badania wg skali NOS 6/9 pkt

oraz 1 opracowanie wtórne:

- przegląd systematyczny Holmes 2019, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania długodziałających analogów insuliny, w tym insuliny degludec, u dorosłych i dzieci z cukrzycą typu 1 lub typu 2.

Do analizy wnioskodawcy włączono także dodatkowe dowody naukowe, dotyczące m.in. farmakokinetyki stosowania insuliny degludec w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 oraz 2 oraz badania dotyczące komparatorów, przy w niniejszej rekomendacji odstąpiono od ich przedstawiania.

W ocenie zastosowano parametr statystyczny:

- MD – różnica średnich (ang. mean difference).

*Skuteczność*

#### Opracowania wtórne

Holmes 2019

Autorzy przeglądu 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.

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

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- Zmiana HbA1c (hemoglobina glikowana, ang. *glycated hemoglobin*)

W okresie obserwacji wynoszącym 26 tyg., potwierdzono hipotezę badania o niemniejszej skuteczności 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 (wynik nieistotny statystycznie).

- Zmiana FPG (stężenie glukozy na czczo ang. *fasting plasma glucose*)

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.

- Zmiana SMPG (samodzielny pomiar glukozy we krwi ang. *Self-measured blood glucose*)

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.

- 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.

### *Bezpieczeństwo*

#### Porównanie bezpośrednie 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 możliwie 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 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 (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.

W ramach analizy bezpieczeństwa, po 52 tyg. terapii, 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.

#### Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Analiza wyników efektywności praktycznej

- 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 leczenia (wystąpiła u nich zarówno zmiana HbA1c, jak i redukcja wizyt w klinice z powodu DKA).
- Badanie Tumini 2020: nie obserwowano różnicy we współczynniku insuliny do węglowodanów (ang. *insulin/carbohydrate ratio*, I:CHO) pomiędzy posiłkami. U pacjentów stosujących IDeg stwierdzono istotny statystycznie spadek współczynnika wrażliwości na insulinę (ang. *insulin sensivity factor*, ISF) po 3 i 6 miesiącach względem wartości początkowych (zmiany wyniosły odpowiednio: -6,27 i -8,92). W zakresie oceny bezpieczeństwa nie obserwowano zmiany wskaźnika masy ciała (ang. *body mass index*, BMI) oraz nie raportowano epizodów ciężkiej hipoglikemii, kwasicy ketonowej i innych zdarzeń niepożądanych w czasie okresu obserwacji.
- 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. W zakresie oceny bezpieczeństwa 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 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%). W zakresie oceny bezpieczeństwa 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: 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). W zakresie oceny bezpieczeństwa 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 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. W zakresie oceny bezpieczeństwa po rozpoczęciu leczenia IDeg, w 12 miesięcznym okresie obserwacji, nie stwierdzono żadnego przypadku hipoglikemii. Ponadto, nie raportowano innych działań niepożądanych.
- 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 istotnie 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.

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

W wyniku wyszukiwania komunikatów odnoszących się do bezpieczeństwa wnioskowanej technologii na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (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 Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono jedynie informację z dnia 23.03.2018 r. o zmianie barwy produktu Fiasp, celem lepszego odróżnienia od produktów Tresiba.

#### Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- 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.
- Część wyników badania BEGIN Young 1 pochodzi z niepublikowanych danych wnioskodawcy.

• [redacted]

• [redacted]

[redacted]

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

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

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

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

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

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)*

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

Celem analizy było określenie ekonomicznej zasadności rozszerzenia wskazania refundacyjnego preparatu Tresiba (insuliny 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. Stosowanie insuliny degludec porównano z insuliną detemir i z insuliną glargine w ramach analizy analizę minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimisation analysis*, CMA).

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywa wspólna (NFZ+pacjent),
- horyzont czasowy 1-roczny,
- w wariantcie podstawowym oszacowań uwzględniono jedynie koszty nabycia substancji czynnych (insulina degludec, insulina detemir, insulina glargine). Założono, iż pozostałe koszty (rozpoznanie i monitorowanie choroby, leczenie powikłań, stosowanie innych leków, leczenie działań niepożądanych) nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

[redacted]

[Redacted text block]

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości. Testowano kilka wariantów:

- z uwzględnieniem identycznej średniej dawki insuliny bazowych z początku (wariant 1A) i końca (1B) badania BEGIN Young 1.
- z uwzględnieniem różnych dawek poszczególnych insuliny (wariant 2)
- z uwzględnieniem wykazanej w badaniu BEGIN Young 1 redukcji liczby zdarzeń hiperglikemii z ketozą podczas stosowania insuliny degludec (wariant 3).

#### *Ograniczenia*

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, ze względu na brak badań porównawczych, wnioskodawca przy założeniu efektu klasy dla wszystkich aktualnie refundowanych leków z grupy długodziałających insuliny, przyjął potencjalnie równą skuteczność insuliny degludec i glargine. Należy także podkreślić, że brak jest danych dla oceny skuteczności ocenianej technologii w populacji docelowej u pacjentów z cukrzycą typu 2. W związku z powyższym wszystkie ograniczenia analizy klinicznej odnoszą się również do analizy ekonomicznej.

W przeprowadzonej analizie wykorzystano jedynie dane kosztowe i przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy insuliną degludec a insuliną detemir i insuliną glargine (przyjęto, że efekt w postaci QALY będzie taki sam dla wszystkich analizowanych leków) 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. 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.

Insuliny glargine i detemir są aktualnie refundowane u dzieci od 2 r.ż. w związku z czym dla tej populacji nie ma refundowanego komparatora. 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.

Powyższe kwestie stanowią główne ograniczenia analizy i wpływają na niepewność oszacowań.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.).**

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

W związku z brakiem badania RCT dowodzącego wyższości insuliny degludec względem komparatora w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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) i jest ona równa zero.

Dodatkowo, 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 analizie 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 są tożsame.

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia decyzji dotyczącej rozszerzenia wskazania refundacyjnego preparatu Tresiba (insuliny 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, przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ i chorego) oraz z perspektywy chorego, w dwuletnim horyzoncie czasowym. Koszty przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Przyjęto, że populacja docelowa obejmuje dzieci i młodzież z cukrzycą (typu 1 i typu 2) leczone obecnie insuliną, ale niestosujące pomp insulinowych. Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] pacjentów w I oraz [redacted] pacjentów w II roku analizy.

[redacted]

[redacted]

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, uwzględniającą zmianę parametrów dotyczących liczebności populacji docelowej, przejmowania rynku długodziałających analogów insuliny przez insulinę degludec oraz średniej dawki dobowej insuliny bazowej.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

### Ograniczenia

Brak jest bezpośrednich danych dotyczących liczby chorych z cukrzycą kwalifikujących się do leczenia insulinami, w tym insuliną degludec w Polsce.

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).

Ze względu na obecność innych dostępnych opcji terapeutycznych wnioskodawca określił przybliżoną strukturę rynku w ramach scenariusza istniejącego oraz nowego. Założono, że nastąpi częściowe przejmowanie rynku długodziałających analogów insuliny (15% w I i II roku). 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 Agencji trudno jest określić rzeczywiste tempo przejmowania rynku, ponieważ jest to parametr w dużej mierze oparty na założeniach wnioskodawcy.

W związku z powyższym wyniki oszacowań obarczone są niepewnością.

### Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

### Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania opublikowane od 2015 r.:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne PTD 2020 (polskie),
- American Diabetes Association ADA 2020 (amerykańskie),
- American Diabetes Association/ European Association for the Study of Diabetes ADA/EASD 2018 (amerykańskie/europejskie),
- International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes ISPAD 2018a, ISPAD 2018b, 2017 (międzynarodowe),
- International Diabetes Federation IDF 2017 (międzynarodowe),
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN 2017, 2017a (szkockie),
- National Institute for Health and Care Excellence NICE 2016 (brytyjskie).

Podsumowując, 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 / intensywna 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 (PTD 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 wstrzyknień insuliny bazowej i insuliny bolus przed posiłkami (ADA 2020).

Intensywną insulinoterapię realizuje się według podobnych zasad we wszystkich typach cukrzycy za pomocą wielokrotnych wstrzyknień 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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (Haute Autorité de santé HAS 2018 Francja, odnoszącą się do populacji młodzieży i dzieci powyżej 1 r.ż.) i 3 rekomendacje negatywne (All Wales Medicines Strategy Group AWMSG 2016 Walia, Scottish Medicines Consortium SMC 2015 Szkocja, National Institute for Health and Care Excellence NICE 2015 Irlandia). 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 AWMSG 2016, SMC 2015) oraz brak efektywności kosztowej przy zaproponowanej cenie stosowania insuliny degludec (NICE 2015).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę:

- produkt leczniczy Tresiba (insulina degludec), [redacted] jest finansowany w [redacted] krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).
- 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]

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.12.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1180.2020, PLR.4500.1181.2020), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: 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, 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%, cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii, cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 16/2021 z dnia 15 lutego 2021 roku w sprawie oceny 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%, cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii, cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 16/2021 z dnia 15 lutego 2021 roku w sprawie oceny 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%, cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii, cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).
2. Raport nr OT.4330.19.2020 „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)”. Data ukończenia: 5 lutego 2021 r.