



Insulina degludec (Tresiba[®]) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2

Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań

Warszawa, 2023

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zamawiający

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

Spis treści

1	Populacja	3
1.1	Raport HTA z 2016 roku	5
1.2	Raport HTA z 2020 roku	10
1.3	Raport HTA z 2023 roku	14
1.4	Podsumowanie	21
2	Komparatory	22
3	Analiza ekonomiczna	23
3.1	DM1	23
3.1.1	Wyniki	24
3.1.2	Analiza progowa	26
3.1.3	Oszacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych	27
3.2	DM2	30
3.2.1	Wyniki	30
3.2.2	Analiza progowa	33
3.2.3	Oszacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych	34
4	Analiza wpływu na budżet	38
	Spis tabel	43
	Bibliografia	45

1 Populacja

Wnioskodawca przedstawił dowody na skuteczność wyłącznie dla dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 (DM2) i współwystępującym wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, co jest niezgodne z definicją wnioskowanej populacji (§ 3-6 Rozporządzenia w całości). Proszę o przedstawienie porównań w szczególności dla populacji pacjentów z cukrzycą typu 1 (zarówno u dzieci jak i u dorosłych) oraz pacjentów z cukrzycą typu 2 bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Produkt leczniczy Tresiba® (insulin degludec) jest lekiem o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, co potwierdza objęcie go refundacją od 1 maja 2019 r. we wskazaniu:

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

Od 1 września 2020 r. nastąpiło rozszerzenie wskazań refundacyjnych o populację dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży. Lek ten został również udostępniony bezpłatnie pacjentom po ukończeniu 75. roku życia oraz kobietom w okresie ciąży. **Do 31 grudnia 2022 r. przedmiotowy produkt leczniczy był finansowany ze środków publicznych we wskazaniu tożsamym z wnioskowanym.** Brak kontynuacji decyzji refundacyjnej nie był związany z brakiem skuteczności, niekorzystnym profilem bezpieczeństwa czy brakiem efektywności kosztowej.

Produkt ten oceniany był już dwukrotnie przez analityków Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) - w 2016 r. (zlecenie nr 114/2016) i 2020 r. (zlecenie nr 319/2020). Oceny dokonano w oparciu o pełne raporty oceny technologii medycznych, w których analizowano wszystkie dostępne dowody naukowe, począwszy od pierwszych randomizowanych badań klinicznych w tym obszarze (pierwsze publikacje z badań RCT dla analogów długodziałających zostały opublikowane w 2000 r.).

Aktualny proces refundacyjny ma na celu przywrócenie leku do refundacji bez zmiany wcześniej zaakceptowanego wskazania refundacyjnego - aktualnie wnioskowane wskazanie refundacyjne jest tożsame z wcześniej zaakceptowanym.

Biorąc pod uwagę wcześniejsze procesy oceny produktu Tresiba®, AOTMiT ma pełną wiedzę w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa terapii w kontekście jej wpływu na miękkie punkty końcowe (m.in. dotyczące redukcji HbA1c). Dlatego na potrzeby aktualnego wniosku dla przedmiotowego produktu leczniczego przyjęto podejście, w którym analizą objęto twarde punkty końcowe, które do tej pory nie były przedmiotem analiz dla tego leku. Wybór twardego punktu końcowego został również podyktowany negatywną oceną AOTMiT dla produktu Suliqva® przeprowadzoną w 2022 r. - uzasadnieniem negatywnej decyzji był m.in. „*brak wpływu na klinicznie istotne punkty końcowe [...] oraz brak długoterminowych danych o skuteczności i bezpieczeństwie leku.*” (Rekomendacja Suliqva 2022)

Biorąc powyższe pod uwagę, prezentowane wyniki mają charakter addytywny względem dowodów naukowych już wcześniej pozytywnie ocenionych przez AOTMiT i potwierdzający zasadność wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej.

W kontekście uwagi dot. populacji docelowej należy podkreślić, że przegląd systematyczny literatury obejmował szeroką populację chorych stosujących insulinę degludec, tj. bez dodatkowego zawężenia (por. Rozdział 3.1 Analizy klinicznej). Podmiot odpowiedzialny pragnie zauważyć, że projektowane badania kliniczne (zarówno historycznie, jak w przyszłości) nie są w pełni dostosowane do kryteriów zawężających refundację w Polsce, szczególnie jeśli kryteria refundacyjne nie są podyktowane wytycznymi klinicznymi.

Przyjęta w Analizie klinicznej strategia przeszukiwania baz danych uzasadniona była spodziewanym brakiem badań w specyficznej (zawężonej) kryteriami refundacyjnymi populacji - z tego względu przeglądem objęto populację chorych w wieku od 1. roku życia z cukrzycą typu 1 oraz populację chorych z cukrzycą typu 2 w wieku od 1. roku życia, a zatem populację szerszą niż wnioskowana. Biorąc pod uwagę dosyć ścisłe zawężenie kryteriów, szczególnie w zakresie punktów końcowych (ocena twardych punktów końcowych), w celu uwzględnienia dodatkowych dowodów naukowych dla insuliny degludec w analizie klinicznej przedłożonej wraz z wnioskiem o objęcie refundacją zdecydowano się rozszerzyć kryteria włączenia. W ramach dodatkowych dowodów naukowych uwzględniono:

- opracowania wtórne niezależnie od ocenianych punktów końcowych: włączono badania najnowsze, a więc opublikowane od 2021 roku, przyjmując, że stanowią najbardziej aktualne źródło danych o skuteczności i bezpieczeństwie insuliny degludec;
- badania pierwotne nieuwzględnione we włączonych w ramach dodatkowych dowodów naukowych opracowaniach wtórnych (opublikowane po dacie odcięcia zastosowanej w opracowaniach);
- badania oceniające efektywność praktyczną niezależnie od ocenianych punktów końcowych, przeprowadzone w populacji ≥ 1000 chorych.

Wyniki zebrane w ramach analizy dodatkowych dowodów naukowych przedstawiono w rozdziale 8 Analizy klinicznej. Analizą objęto wyniki pochodzące z:

- **7 opracowań wtórnych** oceniających skuteczność i bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine/detemir u chorych na cukrzycę (rozd. 8.1 Analizy klinicznej);
- **2 randomizowanych badań klinicznych** nieuwzględnionych we włączonych w ramach dodatkowych dowodów naukowych opracowaniach wtórnych (opublikowane po dacie odcięcia zastosowanej w opracowaniach), oceniających skuteczność i bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w populacji chorych z cukrzycą (rozd. 8.2 Analizy klinicznej);
- **7 badań oceniających efektywność praktyczną** insuliny degludec w populacji chorych na cukrzycę (rozd. 8.3 Analizy klinicznej).

Tym samym w Analizie klinicznej dołączonej do wniosku refundacyjnego przedstawiono wyniki nie tylko dla dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i współwystępującym wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, ale również dla populacji szerszej, tj. obejmującej chorych z cukrzycą. W związku z powyższym uwaga Analityków AOTMiT dotycząca niespełnienia wymagań minimalnych w zakresie § 3-6 Rozporządzenia w całości wydaje się nieuzasadniona.

Podmiot odpowiedzialny zwraca się z uprzejmą prośbą o przyjęcie zebranego poniżej podsumowania kluczowych danych klinicznych przedstawionych w poprzednich raportach HTA dla insuliny degludec (pozytywnie ocenionych przez AOTMiT w 2016 r. i 2020 r.) oraz danych zaprezentowanych w aktualnym raporcie wraz z podsumowaniem.

1.1 Raport HTA z 2016 roku

Celem opracowania przygotowanego na potrzeby wniosku refundacyjnego dla insuliny degludec w 2016 r. była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego leku w cukrzycy typu 1 oraz cukrzycy typu 2, w populacji dorosłych chorych. Za odpowiednie komparatory dla insuliny degludec w leczeniu cukrzycy typu 1 przyjęto insulinę NPH oraz insuliny długodziałające, a w cukrzycy typu 2 dodatkowo mieszanki insulinowe. Wybrane komparatory i porównania przedstawione w analizie podsumowano w tabeli poniżej.

Tab. 1. Wybrane komparatory i przedstawione porównania w raporcie HTA z 2016 roku.

Populacja	Wybrane komparatory	Porównanie
DM1	GLA	+
	DET	+
	NPH	-
DM2	GLA	+
	DET	-
	NPH	-
	MIX	-

Wyniki Analizy klinicznej

Cukrzyca typu 1 u dorosłych - DEG vs GLA

Wyniki porównania bezpośredniego insuliny degludec z insuliną glargine w cukrzycy typu 1 (schemat 'basal-bolus') wskazują na **brak istotnych statystycznie różnic dla większości punktów końcowych dot. skuteczności, w tym zmiany HbA1c**. Wyniki porównania dla punktów końcowych związanych z hipoglikemią wskazują na:

- **mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej bezobjawowej hipoglikemii** (IRD=-5,259, 95% CI=(-7,131; -3,388), p<0,0001, IRR=0,588, 95% CI=(0,494; 0,701), p<0,0001) i **porównywalną lub mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej** (IRD_{RE}=-1,3191, 95% CI=(-1,5940; -1,0442), p<0,0001) w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine;
- **porównywalną lub większą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem** (IRR_{RE}=1,0698, 95% CI=(1,0214; 1,1205), p=0,0043) i **większą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii dziennej** (IRD=2,384, 95% CI=(1,352; 3,416), p<0,0001,

IRR=1,076, 95% CI=(1,042; 1,111), $p < 0,0001$) w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine.

Analiza bezpieczeństwa wykazała **brak różnic w zakresie liczby zgonów** w porównywanych terapiach. **Profil bezpieczeństwa obu terapii można uznać za porównywalny.**

Cukrzyca typu 1 u dorosłych - DEG vs DET

Przeprowadzona analiza skuteczności insuliny degludec w bezpośrednim porównaniu z insuliną detemir w cukrzycy typu 1 (schemat 'basal-bolus') wskazuje na **przewagę insuliny degludec w zakresie redukcji poziomu glukozy w osoczu na czczo** (mmol/l) zarówno w horyzoncie 26 tyg., jak i 52 tyg. (odpowiednio: MD=-1,66, 95% CI=(-2,37; -0,95), $p < 0,0001$ i MD=-1,11, 95% CI=(-1,83; -0,40), $p = 0,0025$). **Analiza skuteczności dla większości punktów końcowych (w tym HbA1c) nie wykazała istotnych statystycznie różnic** pomiędzy porównywanymi interwencjami. Wyniki porównania dla punktów końcowych związanych z hipoglikemią wskazują na:

- **mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej** (IRD=-1,631, 95% CI=(-2,255; -1,006), $p < 0,0001$, IRR=0,711, 95% CI=(0,629; 0,805), $p < 0,0001$) i **potwierdzonej hipoglikemii ogółem** (IRD=-1,479, 95% CI=(-2,695; -0,263), $p = 0,017$, IRR=0,962, 95% CI=(0,933; 0,993), $p = 0,0165$);
- **większą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii dziennej** w grupie insuliny degludec (IRD=2,635, 95% CI=(0,921; 4,348), $p = 0,0026$, IRR=1,070, 95% CI=(1,023; 1,119), $p = 0,0029$).

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że insulina degludec i insulina detemir mają **zbliżony profil bezpieczeństwa**. Wyniki porównania wskazują na **brak różnic pomiędzy insuliną degludec i insuliną detemir w zakresie częstości występowania zgonów.**

Cukrzyca typu 2 u dorosłych - DEG vs GLA

Wyniki porównania bezpośredniego insuliny degludec z insuliną glargine w cukrzycy typu 2 (insulina bazowa stosowana w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi) wskazują na **porównywalną redukcję poziomu HbA1c (p.p.)** w obu grupach. **Analiza wyników dla większości punktów końcowych dot. skuteczności nie wykazała znamienych statystycznie różnic** pomiędzy porównywanymi terapiami. Wyniki porównania dla punktów końcowych związanych z hipoglikemią wskazują na:

- **porównywalną lub mniejszą częstość występowania i porównywalną lub mniejszą liczbę zdarzeń ciężkiej hipoglikemii** (OR=0,28, 95% CI=(0,09; 0,85), $p = 0,02$, IRR_{FE}=0,3960, 95% CI=(0,1656; 0,9469), $p = 0,0373$) w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine;
- **mniejszą częstość występowania i mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej** (odpowiednio OR=0,68, 95% CI=(0,53; 0,89), $p = 0,004$, RD=-0,05, 95% CI=(-0,09; -0,02), $p = 0,005$, IRD_{FE}=-0,1322, 95% CI=(-0,1829; -0,0814), $p < 0,0001$, IRR_{FE}=0,6469, 95% CI=(0,5538; 0,7557), $p < 0,0001$) w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine;
- **mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem** (IRD_{FE}=-0,1449, 95% CI=(-0,2586; -0,00313), $p = 0,0124$, IRR_{FE}=0,9152, 95% CI=(0,8550; 0,9797), $p = 0,0107$) i **udokumentowanej objawowej hipoglikemii** (IRD=-0,977, 95% CI=(-1,88; -0,074), $p = 0,0340$, IRR=0,674, 95% CI=(0,478; 0,951), $p = 0,0249$) w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine;

- **porównywalną lub mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej objawowej hipoglikemii** (IRR=0,427, 95% CI=(0,184; 0,988), p=0,0469) w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine.

Analiza bezpieczeństwa wykazała **brak różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie występowania zgonów**. Można uznać, że insulina degludec ma **porównywalny profil bezpieczeństwa** co insulina glargine.

Cukrzyca typu 2 u dorosłych - DEG vs DET

Nie odnaleziono badań randomizowanych bezpośrednio porównujących insulinę degludec z insuliną detemir w populacji chorych z cukrzycą typu 2.

Wnioski z Analizy klinicznej

Analiza bezpieczeństwa wykazała **porównywalność profili bezpieczeństwa** insuliny degludec oraz komparatorów w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak zgony, poważne zdarzenia niepożądane oraz przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo dla porównania z insuliną detemir i insuliną glargine we wszystkich analizowanych podgrupach wykazano **mniejszą liczbę zdarzeń lub mniejszą częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii nocnej** w przypadku terapii insuliną degludec, a także **mniejszą częstość występowania i mniejszą liczbę zdarzeń ciężkiej hipoglikemii** związaną ze stosowaniem insuliny degludec w przypadku terapii w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2.

W kontekście hipoglikemii i przewag numerycznych, wnioski z przeglądu systematycznego w odniesieniu do porównania insuliny degludec z insuliną glargine są zgodne z wynikami metaanaliz na danych indywidualnych chorych (metaanaliz planowanych i *post hoc*), w których największe korzyści związane ze stosowaniem insuliny degludec obserwowano w redukcji częstości epizodów nocnej hipoglikemii oraz ciężkiej hipoglikemii w grupie chorych z cukrzycą typu 2.

Uogólniając wyniki i wnioski, zgodnie z proponowanym wskazaniem refundacyjnym, insulina degludec stanowi alternatywną opcję terapeutyczną dla insulin długodziałających, insuliny NPH oraz mieszanek insulinowych, **oferując co najmniej porównywalny lub lepszy profil bezpieczeństwa zdefiniowany mniejszymi częstościami występowania nocnych hipoglikemii**.

→ Pomimo braku przedstawienia porównania insuliny degludec z insuliną detemir w populacji chorych z cukrzycą typu 2, zarówno stanowisko Rady Przejrzystości (SRP 109-111/2016), jak i Rekomendacja Prezesa AOTMiT (REK 65/2016) wskazują, że skuteczność insuliny degludec **jest nie gorsza niż skuteczność insulin glargine i detemir, zarówno w cukrzycy typu 1, jak i 2.**

Rekomendacje i uzasadnienia

Tab. 2. Podsumowanie uzasadnień i rekomendacji Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT dla raportu HTA z 2016 roku.

	Rekomendacja Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
Uzasadnienie w zakresie klinicznej Analizy	Skuteczność kliniczna i praktyczna oraz profil bezpieczeństwa insuliny degludec (Tresiba) nie są gorsze od długodziałających analogów insuliny (Long Acting Analogues - LAA), takich jak glargina i detemir. Jest możliwe, że Tresiba rzadziej wywołuje hipoglikemie, zwłaszcza nocne.	Postać farmaceutyczna oraz dawkowanie wnioskowanego produktu (insulina degludec, jako insulina bazowa przeznaczona jest do podskórnego podawania raz na dobę) są korzystne dla pacjenta, a objęcie leku refundacją poszerza zakres opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania w leczeniu cukrzycy. Jednak wyniki dla wielu punktów końcowych w przedstawionej analizie klinicznej nie wykazywały różnic istotnych statystycznie pomiędzy insuliną degludec a komparatorami (insuliną detemir i insuliną glargine, zarówno w cukrzycy typu 1., jak i 2.), a tym samym wątpliwe jest uzyskanie przez pacjenta dodatkowych korzyści zdrowotnych. Kliniczne istotne znaczenie dla pacjenta mają natomiast wyniki dotyczące obniżenia występowania epizodów hipoglikemii, przy czym w tym zakresie wyniki także były niejednoznaczne (wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść, jak i niekorzyść wnioskowanej interwencji). Odsetek ciężkich hipoglikemii był niższy w grupie IDeg. W odniesieniu do cukrzycy typu 1. i 2. analiza wykazała przewagę ocenianej technologii w porównaniu z insuliną glargine w poprawie jakości życia pacjentów
Rekomendacja	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tresiba Penfill, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów Penfill po 3 ml, EAN 5909991107833, we wskazaniu: cukrzyca typu I 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	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją ww. produktu leczniczego w leczeniu cukrzycy typu I u dorosłych, zaś w cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzycą o znanej przyczynie, w ramach istniejącej grupy limitowej (14.3 Hormony trzustki- długo działające preparaty insuliny), pod warunkiem

	Rekomendacja Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO), w ramach istniejącej grupy limitowej (14.3 Hormony trzustki - długo działające preparaty insulin), pod warunkiem obniżenia ceny leku poniżej poziomu dostępnych w Polsce długodziałających analogów insulin (glargine i detemir). Lek powinien być wydawany pacjentom za odpłatnością 30%.	obniżenia ceny leku poniżej poziomu dostępnych w Polsce długodziałających analogów insulin (glargine i detemir), do wydawania pacjentom za odpłatnością 30%.

→ Na podstawie przedstawionych dowodów insulina degludec **uzyskała refundację** od 1 maja 2019 we wskazaniu:

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

1.2 Raport HTA z 2020 roku

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania insuliny degludec (Tresiba®) w następującym wskazaniu:

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

Analiza objęła populacje chorych, w których produkt Tresiba® nie był 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.

Wybrane komparatory i porównania przedstawione w analizie podsumowano w tabeli poniżej.

Tab. 3. Wybrane komparatory i przedstawione porównania w raporcie HTA z 2020 roku.

Populacja	Wybrane komparatory	Porównanie
DM1 dzieci i młodzież	GLA	-
	DET	+
DM2 dzieci i młodzież	GLA	-
	DET	-

Wyniki Analizy klinicznej

Cukrzyca typu 1 u dzieci - DEG vs DET

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).

Analiza skuteczności dla bezpośredniego porównania insuliny degludec z insuliną detemir na podstawie badania BEGIN Young 1 wykazała:

- po 26 tygodniach leczenia **brak różnic** (ang. *non-inferiority*) pomiędzy DEG i DET **w zakresie redukcji HbA1c** w stosunku do wartości wyjściowych (MD=0,15 p.p. [95%CI: -0,03; 0,32], [non-inferiority]; MD=-1,6 mmol/mol [95%CI: -0,3; 3,5], p=ns);

- po 52 tygodniach **brak istotnej statystycznie różnicy** pomiędzy DEG i DET w zakresie **redukcji HbA1c** (MD=-0,01 p.p. [95%CI: -0,20; 0,19], p=ns);

Bezpośrednia ocena bezpieczeństwa insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir po 52 tygodniach leczenia na podstawie badania BEGIN Young 1 wykazała **brak istotnych statystycznie różnic** pomiędzy DEG i DET w zakresie występowania:

- zdarzeń niepożądanych (OR=1,42 [95%CI: 0,67; 3,00], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,03; 0,09], p=ns);
- poważnych zdarzeń niepożądanych (OR=1,15 [95%CI: 0,56; 2,33], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,05; 0,07], p=ns);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (OR=0,14 [95%CI: 0,01; 2,75], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; 0,005], p=ns).
- potwierdzonej hipoglikemii (OR=2,38 [95%CI: 0,60; 9,34], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,06], p=ns);
- nocnej potwierdzonej hipoglikemii (OR=1,30 [95%CI: 0,80; 2,10], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,04; 0,14], p=ns);
- ciężkiej hipoglikemii (OR=1,36 [95%CI: 0,76; 2,44], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,04; 0,12], p=ns).

Wnioski z Analizy klinicznej

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, insulina degludec (Tresiba®) może być uznana za cenną nową opcję terapeutyczną w leczeniu dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1, dzięki zapewnieniu **zbliżonej długofalowej kontroli glikemii takiej jak w przypadku insuliny detemir, przy zmniejszonym zapotrzebowaniu na insulinę bazową i porównywalnym bezpieczeństwie.**

Z uwagi na efekt klasy, ograniczenia wynikające z konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego, a także na wykazaną w metaanalizie Holmes 2019 porównywalną skuteczność insuliny degludec, glargine i detemir w zakresie kontroli glikemii dla wszystkich analizowanych porównań i populacji, **można przyjąć, że skuteczność insuliny degludec jest porównywalna do obserwowanej dla insuliny glargine także w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1.**

Ze względu na znacznie mniejszą skalę problemu zdrowotnego w przypadku dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2, ograniczoną liczbę dowodów naukowych oraz fakt, iż wyniki badania BEGIN Young 1 przyczyniły się do rozszerzenia wskazania rejestracyjnego insuliny degludec o populację młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą, niezależnie od jej typu, ekstrapolacja wyników zdrowotnych dla populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 na podstawie danych dotyczących dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 oraz dorosłych z cukrzycą typu 2 **uzasadnia stosowanie insuliny degludec także u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2.**

Uzasadnienia i rekomendacje

Tab. 4. Podsumowanie uzasadnień i rekomendacji Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT dla raportu HTA z 2020 roku.

	Rekomendacja Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
Uzasadnienie w zakresie Analizy klinicznej	Brak jest 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.	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. 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.
Rekomendacja	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> • 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), jako leków dostępnych w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich za odpłatnością 30%.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> • 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).

→ Pomimo braku badań umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec z insuliną glargine u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1, a także badań pozwalających ocenić skuteczność i bezpieczeństwo insuliny degludec w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2, insulina degludec **uzyskała refundację od 1 września 2021** we wskazaniu:

cukrzycy typu 1 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży; cukrzycy typu 2 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzycy typu 2 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzycy u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

1.3 Raport HTA z 2023 roku

Ze względu na wcześniejszą dwukrotną ocenę leku Tresiba® przez AOTMiT i potencjalną dużą liczbę heterogenicznych badań pierwotnych, aktualna analiza kliniczna przedłożona wraz z wnioskiem o ponowne objęcie refundacją objęła najnowsze dowody naukowe o największej istotności klinicznej. Przy projektowaniu strategii dla analiz kierowano się również stanowiskiem i uwagami AOTMiT w odniesieniu do analiz przedłożonych wraz z wnioskiem dla leku Suliqua® (Zlecenie 51/2022).

Przedstawiona analiza objęła **najnowsze i najbardziej istotne klinicznie dowody naukowe**, co było podyktowane:

- negatywną opinią Rady Przejrzystości dla produktu Suliqua® (insulinum glarginum + lixisenatidum), którą uzasadniono m.in. **brakiem dowodów na wpływ wnioskowanego leku na istotne klinicznie punkty końcowe** (Stanowisko RP Suliqua 2022)
- negatywną rekomendacją Prezesa AOTMiT dla produktu Suliqua®, która została uzasadniona m.in. **brakiem wpływu na klinicznie istotne punkty końcowe oraz brakiem długoterminowych danych o skuteczności i bezpieczeństwie leku** (Rekomendacja Suliqua 2022).

W kontekście przedstawionej oceny produktu Suliqua®, w ramach Analizy klinicznej dla insuliny degludec przedstawiono przede wszystkim **najnowsze i najbardziej istotne klinicznie dowody naukowe z długoterminowej obserwacji**.

W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano zatem randomizowanych badań pierwotnych, opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej **opartych na twardych punktach końcowych**. Dodatkowo, uzupełniając przedstawiono **najnowsze opracowania wtórne** (opublikowane od 2021 roku; i randomizowane badania opublikowane po dacie odcięcia w opracowaniach wtórnych) oraz największe badania oceniające efektywność praktyczną.

Pomimo dostępności wyników spełniających predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu systematycznego jedynie dla populacji chorych z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz porównania insuliny degludec jedynie z insuliną glargine (badanie DEVOTE), w ramach dodatkowych dowodów naukowych w Analizie klinicznej przedstawiono przegląd najnowszych opracowań wtórnych, który obejmował następujące porównania:

- insulina degludec z insuliną glargine w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2;
- insulina degludec z insuliną glargine w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 1;
- insulina degludec z insuliną detemir w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 1;
- insulina degludec z insuliną detemir w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1;
- insulina degludec z insuliną glargine w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1.

Zgodnie z wynikami najnowszych opracowań wtórnych skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insulinami glargine i detemir **jest porównywalna w zakresie kontroli glikemii (m.in. zmiana HbA1c, FPG) przy co najmniej zbliżonej częstotliwości wystąpienia**

hipoglikemii, zarówno w leczeniu chorych z cukrzycą typu 1, jak i z cukrzycą typu 2. Wyniki opracowań wtórnych wykazały także zbliżoną skuteczność insuliny degludec i insuliny detemir w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1. Wyniki dla przedstawionych w opracowaniach wtórnych porównań są zatem spójne z zaprezentowanymi w poprzednich raportach HTA dla insuliny degludec.

Wyniki z opracowań wtórnych przedstawionych w najnowszym raporcie przedstawione zostały w populacji szerszej niż wnioskowana (nie było możliwości wyodrębnienia wyników dla populacji w pełni zgodnej z wnioskowaną), co nie oznacza, że lek w węższej populacji nie jest skuteczny.

Główne wyniki i wnioski opracowań wtórnych włączonych do Analizy klinicznej w ramach dodatkowych dowodów naukowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 5. Opracowania wtórne włączone do dodatkowych dowodów naukowych - główne wyniki oraz wnioski.

Populacja	Oceniany punkt końcowy	Porównanie*	Wynik porównania	Badanie	Uwagi
CUKRZYCA TYPU 1 U DOROSŁYCH					
HbA1c					
DM1 u dorosłych	Zmiana HbA1c (%)	DEG100 vs DET100	MD=0,00 [95%CI: -0,18; 0,18], p=ns	Hemmingsen 2021	
			MD=0,01 [95%CI: -0,12; 0,14], p=ns	Martin 2021	
		DEG100 vs GLA100	MD=0,11 [95%CI: 0,00; 0,21], p=ns	Hemmingsen 2021	
			MD=0,00 [95%CI: -0,10; 0,11], p=ns	Martin 2021	
		DEG100 vs GLA300	MD=0,03 [95%CI: -0,09; 0,15], p=ns	Martin 2022	CFB, 16-52 tydzień
			MD=-0,01 [95%CI: -0,18; 0,15], p=ns	Martin 2022	CFB, tylko 52 tydzień
Hipoglikemia					
DM1 u dorosłych	Ciężka hipoglikemia	DEG100 vs DET100	RR=1,01 [95%CI: 0,57; 1,78], p=ns	Hemmingsen 2021	
			RR=0,83 [95%CI: 0,58; 1,18], p=ns	Martin 2021	
			HR=1,51 [95%CI: 0,82; 2,78], p=ns^		
		DEG100 vs GLA100	RR=1,22 [95%CI: 0,82; 1,82], p=ns	Hemmingsen 2021	
			RR=0,88 [95%CI: 0,69; 1,19], p=ns	Martin 2021	
		DEG100 vs GLA300	HR=1,25 [95%CI: 0,73; 2,14], p=ns^^		
HR=0,44 [95%CI: 0,25; 0,78], p=0,005	Martin 2022		16-52 tydzień		
		HR=0,41 [0,19; 0,88], p=0,02	Martin 2022	tylko 52 tydzień	
DM1 u dorosłych	Nocna hipoglikemia	DEG100 vs DET100	RR=1,00 [95%CI: 0,85; 1,18], p=ns	Hemmingsen 2021	
		DEG100 vs GLA100	RR=0,99 [95%CI: 0,91; 1,08], p=ns	Hemmingsen 2021	
		DEG100 vs GLA300	HR=0,19 [95%CI: 0,08; 0,44], p<0,0001	Martin 2022	16-52 tydzień
			HR=0,19 [95%CI: 0,08; 0,44], p<0,0001	Martin 2022	tylko 52 tydzień
DM1 u dorosłych	Ciężka nocna hipoglikemia	DEG100 vs DET100	RR=1,21 [95%CI: 0,43; 3,38], p=ns	Hemmingsen 2021	
			HR=2,07 [95%CI: 0,61; 6,79], p=ns^	Martin 2021	
		DEG100 vs GLA100	RR=1,39 [95%CI: 0,59; 3,27], p=ns	Hemmingsen 2021	

Populacja	Oceniany punkt końcowy	Porównanie*	Wynik porównania	Badanie	Uwagi
			HR=2,04 [95%CI: 0,49; 8,59], p=ns^^	Martin 2021	
DM1 u dorosłych	Potwierdzona hipoglikemia	DEG100 vs DET100	RR=1,02 [95%CI: 0,97; 1,08], p=ns HR=1,09 [95%CI: 0,90; 1,34], p=ns^	Martin 2021	
		DEG100 vs GLA100	RR=0,99 [95%CI: 0,95; 1,03], p=ns HR=0,98 [95%CI: 0,83; 1,15], p=ns^^	Martin 2021	
		DEG100 vs GLA300	HR =0,96 [95%CI: 0,8; 1,15], p=ns HR=1,04 [95%CI: 0,9; 1,21], p=ns	Martin 2022 Martin 2022	16-52 tydzień tylko 52 tydzień
DM1 u dorosłych	Nocna, potwierdzona hipoglikemia	DEG100vs DET100	RR=0,86 [95%CI: 0,69; 1,09], p=ns HR=1,55 [95%CI: 1,25; 1,95], p<0,05^	Martin 2021	
		DEG100vs GLA100	RR=0,94 [95%CI: 0,79; 1,12], p=ns HR=1,35 [95%CI: 1,12; 1,63], p<0,05^^	Martin 2021	
		DEG100 vs GLA300	HR=0,99 [95%CI: 0,76; 1,27], p=ns HR=0,97 [95%CI: 0,77; 1,22], p=ns	Martin 2022 Martin 2022	16-52 tydzień tylko 52 tydzień
TIR					
DM1 u dorosłych	TIR	DEG100/200 vs GLA (bez względu na typ GLA)	MD=-1,28 [95%CI: -6,43; 3,87], p=ns	Yang 2022	
Bezpieczeństwo					
DM1 u dorosłych	Poważne zdarzenia niepożądane	DEG100 vs DET100	RR=1,45 [95%CI: 0,67; 3,17], p=ns	Hemmingsen 2021	
		DEG100 vs GLA100	RR=0,92 [95%CI: 0,58; 1,46], p=ns	Hemmingsen 2021	
DM1 u dorosłych	Całkowita śmiertelność	DEG100 vs GLA100	RR=1,34 [95%CI: 0,15; 11,93], p=ns	Hemmingsen 2021	
	Śmiertelność z przyczyn sercowo naczyniowych	DEG100 vs GLA100	RR=0,65 [95%CI: 0,06; 7,15], p=ns	Hemmingsen 2021	
	Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	DEG100 vs GLA100	RR=0,98 [95%CI: 0,04; 24,01], p=ns	Hemmingsen 2021	
	Udar niezakończony zgonem	DEG100 vs GLA100	RR=0,98 [95%CI: 0,04; 24,01], p=ns	Hemmingsen 2021	

Populacja	Oceniany punkt końcowy	Porównanie*	Wynik porównania	Badanie	Uwagi
CUKRZYCA TYPU 1 U DZIECI I MŁODZIEŻY					
HbA1c					
DM1 u dzieci	Zmiana HbA1c (%)	DEG100 vs DET100	MD=0,11 [95%CI: -0,08; 0,30], p=ns	Hemmingsen 2021	
		DEG100* vs GLA100	MD=0,00 [95%CI: -0,55; 0,55], p=ns	Hemmingsen 2021	na podstawie badania Urakami 2017, wykluczonego z przeglądu z uwagi na niewielką liczebność populacji, N=18
Hipoglikemia					
DM1 u dzieci	Ciężka hipoglikemia	DEG100 vs DET100	RR=1,30 [95%CI: 0,80; 2,12], p=ns	Hemmingsen 2021	
	Ciężka nocna hipoglikemia	DEG100 vs DET100	RR=1,01 [95%CI: 0,30; 3,41], p=ns	Hemmingsen 2021	
	Nocna hipoglikemia	DEG100 vs DET100	RR=1,07 [95%CI: 0,94; 1,21], p=ns	Hemmingsen 2021	
		DEG100 vs GLA100	RR=0,50 [95%CI: 0,12; 2,08], p=ns	Hemmingsen 2021	na podstawie badania Urakami 2017, wykluczonego z przeglądu z uwagi na niewielką liczebność populacji, N=18
Bezpieczeństwo					
DM1 u dzieci	Poważne zdarzenia niepożądane	DEG100 vs DET100	RR=1,13 [95%CI: 0,60; 2,15], p=ns	Hemmingsen 2021	
CUKRZYCA TYPU 2 U DOROSŁYCH					
HbA1c					
DM2 u dorosłych	Zmiana HbA1c (%)	DEG100 vs GLA100	WMD=0,00 [95%CI: -0,10; 0,10], p=ns	Mannucci 2021	w 24. tygodniu terapii
			WMD=0,01 [95%CI: -0,07; 0,10], p=ns	Mannucci 2021	w 52. tygodniu terapii
			MD=0,09 [95%CI: 0,01; 0,18], p<0,05	Vargas-Uricoechea 2021	
			WMD=0,00 [95%CI: -0,07; 0,07], p=ns	Mannucci 2021	w 24. tygodniu terapii

Populacja	Oceniany punkt końcowy	Porównanie*	Wynik porównania	Badanie	Uwagi
		DEG100/200 vs GLA300	WMD=0,00 [95%CI: -0,09; 0,09], p=ns	Mannucci 2021	w 52. tygodniu terapii
		DEG100 vs GLA300	MD=-0,05 [95%CI: -0,05; 0,015], p=ns	Vargas-Uricoechea 2021	
		DEG200 vs GLA300	MD=-0,10 [95%CI: -0,18; -0,02], p<0,05	Vargas-Uricoechea 2021	
Hipoglikemia					
DM2 u dorosłych	Ciężka hipoglikemia	DEG100 vs GLA100	OR=0,70 [95%CI: 0,32; 1,52], p=ns	Mannucci 2021	
		DEG100/200 vs GLA300	OR=0,64 [95%CI: 0,13; 3,24], p=ns	Mannucci 2021	
	Potwierdzona ciężka hipoglikemia	DEG100 vs GLA100	RR=0,97 [95%CI: 0,92; 1,03], p=ns	Vargas-Uricoechea 2021	<56 mg/dl
		DEG100 vs GLA300	OR=1,59 [95%CI: 1,01; 2,50], p<0,05	Vargas-Uricoechea 2021	<54 mg/dl
	Potwierdzona nocna, ciężka hipoglikemia	DEG100 vs GLA100	RR=0,79 [95%CI: 0,66; 0,94], p<0,05	Vargas-Uricoechea 2021	w godz. 00:01-05:59
	Nocna hipoglikemia	DEG100 vs GLA100	OR=0,76 [95%CI: 0,62; 0,92], p=0,79	Mannucci 2021	
		DEG100/200 vs GLA300	OR=0,74 [95%CI: 0,32; 1,72], p=ns	Mannucci 2021	
	Hipoglikemia	DEG100 vs GLA100	OR=0,93 [95%CI: 0,73; 1,18], p=ns	Mannucci 2021	
		DEG100/200 vs GLA300	OR=0,81 [95%CI: 0,46; 1,43], p=ns	Mannucci 2021	
	Objawowa hipoglikemia	DEG200 vs GLA300	RR=0,88 [95%CI: 0,73; 1,06], p=ns	Vargas-Uricoechea 2021	<56 mg/dl
TIR					
DM2 u dorosłych	TIR	DEG100/200 vs GLA100	MD=0,15 [95%CI: 0,02; 0,27], p=0,02	Yang 2022	
		DEG100/200 vs GLA300	MD=-0,15 [95%CI: -0,44; 0,14], p=ns	Yang 2022	

CFB - zmiana od wartości początkowej (ang. *change from baseline*); DEG - insulina degludec; DET - insulina detemir; DPP-4i - inhibitory dipeptydylopeptydazy (ang. *dipeptidyl peptidase 4*); GLA - insulina glargine; HbA_{1c} - hemoglobina glikowana; MC - średnia zmiana (ang. *mean change*); MET - metformina; OADs - doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. *oral antidiabetic drugs*); TIR - procent czasu, w którym glikemia mieściła się w odpowiednio zdefiniowanym zakresie (ang. *time in range*).

* W niektórych przypadkach przedstawiono najbardziej prawdopodobny typ insuliny (w ocenie analityków) z uwagi na brak jednoznacznego doprecyzowania typu insuliny w co najmniej jednym z badań włączonym do przeglądu systematycznego; ^^ wartość HR raportowano dla porównania DET 100 vs DEG 100; ^ wartość HR raportowano dla porównania GLA100 vs DEG 100.

1.4 Podsumowanie

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie dostępności dowodów klinicznych pochodzących z obecnego raportu HTA, jak również z uprzednio ocenianych przez AOTMiT analiz, dla porównania insuliny degludec z komparatorami w populacjach objętych analizą. W przypadku braku dostępności bezpośrednich badań klinicznych dla danego porównania nie przeprowadzono porównań pośrednich z uwagi na niższą wiarygodność takich wyników niż w przypadku uwzględnienia w analizie danych pochodzących z porównań bezpośrednich dla innego komparatora. Takie podejście zostało zaakceptowane przez analityków AOTMiT zarówno w raporcie z 2016 r., jak i z 2020 r., a także było podstawą do wydania zarówno pozytywnego stanowiska przez Radę Przejrzystości, jak i pozytywnej rekomendacji przez Prezesa Agencji dla obu ocenianych uprzednio zleceń.

Tab. 6. Dostępność dowodów klinicznych dla poszczególnych porównań w analizowanych populacjach.

Populacja	Komparator	HTA 2016	HTA 2020	HTA 2023 - opracowania wtórne
DM2 dorośli	GLA	+	-	+
	DET	-	-	-
DM1 dorośli	GLA	+	-	+
	DET	+	-	+
DM1 dzieci i młodzież	GLA	-	-	+
	DET	-	+	+

Porównanie insuliny degludec z insuliną detemir w populacji chorych z cukrzycą typu 2 oraz z insuliną glargine w populacji chorych z cukrzycą typu 1 wymagałoby włączenia dowodów naukowych o niższej wiarygodności i przeprowadzenia porównań pośrednich, co z uwagi na heterogeniczność badań byłoby obarczone większą niepewnością. Co więcej, **na podstawie przedstawionych porównań insulina degludec została uprzednio objęta refundacją w Polsce w analizowanym wskazaniu, zaś przegląd najnowszych opracowań wtórnych potwierdził jej skuteczność i bezpieczeństwo w analizowanych populacjach chorych z cukrzycą typu 1 i typu 2.**

Biorąc powyższe pod uwagę, a także w kontekście przedstawionej negatywnej oceny produktu Suliqua® (z uwagi na brak dowodów na wpływ na klinicznie istotne punkty końcowe oraz brak długoterminowych danych o skuteczności i bezpieczeństwie), najnowsza analiza kliniczna dla insuliny degludec objęła najbardziej istotne klinicznie dowody naukowe. Przy czym w Analizie klinicznej uwzględniono również wyniki pochodzące z dodatkowych dowodów naukowych dla populacji chorych z cukrzycą typu 1 oraz 2.

2 Komparatory

Wnioskodawca nie przedstawił porównań ze wszystkimi refundowanymi komparatorami. Zgodnie z aktualnym brzemieniem § 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia należy przedstawić porównania z „refundowanymi technologiami opcjonalnymi”. Porównanie z jednym, wybranym komparatorem lub z komparatorem łączonym (długodziałające analogi insuliny LAA traktowane jako klasa leków) nie jest wystarczające do spełniania wymagań minimalnych. Uprzejmie proszę o przedstawienie porównań ze wszystkimi lekami dostępnymi w grupie 14.3 osobno, w szczególności z produktem leczniczym Ryzodeg (mieszanka insuliny degludec i aspart; nie dotyczy populacji pacjentów z DM2 stosujących wyłącznie terapię w oparciu o LAA + leki doustne). Zwracam uwagę, że porównanie z całą klasą leków, a następnie ważenie kosztów udziałami w rynku jest nieprawidłowe w przypadku komparatorów.

Na podstawie wytycznych klinicznych - krajowych i zagranicznych, uwzględniając mechanizm działania i farmakodynamikę insuliny degludec, a także brzmienie wnioskowanego wskazania refundacyjnego, stwierdzono że odpowiednie komparatory dla insuliny degludec we wnioskowanym wskazaniu stanowią insulina detemir oraz insulina glargine, refundowane w Polsce w tożsamym - z wnioskowanym - wskazaniu (Obwieszczenie MZ 2023).

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Warto podkreślić, że lek Ryzodeg® stanowi kolejną linię leczenia, a zatem zgodnie z logiką postępu choroby komparatorem dla leku Ryzodeg® byłaby terapia lekiem Tresiba® stosowana łącznie z insuliną aspart - taki komparator był analizowany we wniosku refundacyjnym dla leku Ryzodeg® ocenianym przez AOTMiT w 2019 r.

W przypadku ponownego objęcia refundacją leku Tresiba® nie należy oczekiwać, że pacjenci obecnie stosujący terapię z wykorzystaniem produktu złożonego Ryzodeg® (insulina degludec + insulina aspart) zmienią ją na leczenie skojarzone produktem Tresiba® i insuliną aspart. Byłoby to rozwiązanie mniej wygodne i wymagające większej liczby wstrzyknięć. A zatem słuszne wydaje się nie uwzględnienie leku Ryzodeg® w analizach jako komparatora dla przedmiotowego produktu leczniczego.

Biorąc powyższe pod uwagę lek Ryzodeg® nie stanowi komparatora dla leku Tresiba® i w analizach nie przedstawiono porównania insuliny degludec z produktem złożonym.

W kontekście porównania z pozostałymi komparatorami, w Analizie klinicznej przedstawiono porównanie zarówno z insuliną glargine, jak i z insuliną detemir (patrz rozdz. 1).

W odpowiedzi na prośbę AOTMiT, analizę ekonomiczną uzupełniono o analizę minimalizacji kosztów w porównaniu z każdym komparatorem osobno (osobno dla każdej substancji czynnej: insulina glargine i insulina detemir, bez porównania z całą klasą leków; patrz rozdz. 3).

3 Analiza ekonomiczna

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości insuliny degludec nad refundowanymi komparatorami dla całej wnioskowanej populacji pacjentów. Wnioskodawca przedstawił wyłącznie wyniki badania DEVOTE, które dotyczyło pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, tzn. populacją zdecydowanie węższą niż wnioskowana. Na podstawie przedstawionych w analizach danych klinicznych wydaje się, że prawidłową techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów, zarówno w populacji DM1, jak i DM2. Uprzejmie proszę o przedstawienie analizy minimalizacji kosztów oraz oszacowań wynikających z art. 13 ust. 3 UoR dla populacji DM2 (§ 5. ust. 6 pkt 1-3 Rozporządzenia).

W odpowiedzi na uwagę AOTMiT, poniżej przedstawiono analizę minimalizacji kosztów oraz oszacowania wynikające z art. 13 ust. 3 Ustawy refundacyjnej dla populacji chorych z cukrzycą typu 1 i typu 2, po aktualizacji zgodnie z Obwieszczeniem aktualnym na marzec 2023. Z uwagi na wzrost ceny produktu Ryzodeg® od 1 maja 2023, a tym samym zmianę leku stanowiącego podstawę limitu w grupie (zmiana leku Ryzodeg® na lek Abasaglar®), wyniki analiz przedstawiono także po uwzględnieniu tej zmiany (Obwieszczenie MZ maj 2023).

Należy zaznaczyć, że aktualizacja wyników nie powoduje zmiany wniosków z analizy.

Otrzymane wyniki analizy minimalizacji kosztów stanowią ekonomiczne uzasadnienie stosowania insuliny degludec jako alternatywnej opcji terapeutycznej do aktualnie refundowanych długodziałających analogów insuliny u chorych z cukrzycą typu 1 i typu 2.

Ponowne wprowadzenie refundacji ze środków publicznych insuliny degludec **zapewni chorym dostęp do technologii o udowodnionej skuteczności klinicznej i dobrze znanym profilu bezpieczeństwa, która była dostępna w refundacji od 1 maja 2019 r. Ponowne objęcie refundacją insuliny degludec posłuży także zachowaniu równej dostępności do poszczególnych długodziałających analogów insuliny (insulina degludec, insulina glargine, insulina detemir), dzięki czemu pacjenci będą mieli możliwość doboru zindywidualizowanej terapii.** Należy zaznaczyć także, że wnioskowane wskazanie insuliny degludec obejmuje chorych w wieku od 1. roku życia, podczas gdy wskazania refundacyjne dla pozostałych długodziałających insuliny obejmują chorych od 2 lat. **Ponowne wprowadzenie refundacji insuliny degludec umożliwi zatem chorym w wieku od 1 do 2 lat dostęp do terapii długodziałającymi analogami insuliny.**

Poniżej przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów po aktualizacji cen i limitów zarówno zgodnie z Obwieszczeniem aktualnym na marzec 2023, jak i zgodnie z planowanym Obwieszczeniem aktualnym na maj 2023.

3.1 DM1

W niniejszej analizie przyjęto jednakową dawkę insuliny stosowaną w przypadku leczenia insuliną degludec i komparatorem. W analizie podstawowej uwzględniono średnią dawkę insuliny bazowej (degludec, glargine) stosowaną w badaniu BEGIN BASAL BOLUS T1 (średnia ważona na początku badania i na koniec badania; BC: 27,8 IU). W analizie wrażliwości

przyjęto średnie ważone dawki insuliny bazowej (degludec, glargine) na początku badania i na koniec badania (SA 1A: 27,2 IU, SA 1B: 28,3 IU).

3.1.1 Wyniki

Perspektywa NFZ

[Redacted table content]

[Redacted section header]

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

[Redacted section header]

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

[Redacted table content]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Perspektywa wspólna (NFZ i chorego)

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.1.2 Analiza progowa

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

Z uwagi na testowanie w ramach wariantów 1A i 1B analizy wrażliwości średniej dobowej dawki insuliny bazowej, wyniki analizy progowej dla analizy podstawowej są tożsame z wynikami dla tych scenariuszy analizy wrażliwości.

Perspektywa NFZ

[REDACTED]

Perspektywa wspólna (NFZ i chorego)

[REDACTED]

3.1.3 Oszacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych

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

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

Tab. 14. Iloraz kosztu stosowania insuliny degludec i wyników zdrowotnych u pacjentów ją stosujących.

Analiza	Zysk QALY	Koszt terapii, PLN	CUR, PLN/QALY
Obwieszczenie marzec 2023			
Perspektywa NFZ			
BC		[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1B		[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa wspólna			
BC		[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1B		[REDACTED]	[REDACTED]
Obwieszczenie maj 2023			
Perspektywa NFZ			
BC		[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1B		[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa wspólna			

Analiza	Zysk QALY	Koszt terapii, PLN	CUR, PLN/QALY
BC			
SA 1A			
SA 1B			

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

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

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

Tab. 15. Iloraz kosztu stosowania insuliny detemir/glargine i wyników zdrowotnych u pacjentów ją stosujących.

Analiza	Zysk QALY	Koszt terapii, PLN	CUR, PLN/QALY
Obwieszczenie marzec 2023			
Perspektywa NFZ			
Insulina detemir			
BC			
SA 1A			
SA 1B			
Insulina glargine			
BC			
SA 1A			
SA 1B			
Perspektywa wspólna			
Insulina detemir			
BC			
SA 1A			
SA 1B			
Insulina glargine			
BC			
SA 1A			

Analiza	Zysk QALY	Koszt terapii, PLN	CUR, PLN/QALY
SA 1B			
Obwieszczenie maj 2023			
Perspektywa NFZ			
Insulina detemir			
BC			
SA 1A			
SA 1B			
Insulina glargine			
BC			
SA 1A			
SA 1B			
Perspektywa wspólna			
Insulina detemir			
BC			
SA 1A			
SA 1B			
Insulina glargine			
BC			
SA 1A			
SA 1B			

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

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

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

Perspektywa NFZ

Perspektywa wspólna (NFZ i chorego)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

3.2 DM2

W niniejszej analizie przyjęto jednakową dawkę insuliny stosowaną w przypadku leczenia insuliną degludec i komparatorem. W analizie podstawowej uwzględniono średnią dawkę insuliny bazowej (degludec, glargine) stosowaną w badaniach BEGIN Once Long oraz BEGIN BASAL-BOLUS T2 na koniec najdłuższego okresu obserwacji (BEGIN Once Long 104 tyg., BEGIN BASAL-BOLUS T2 78 tyg.; BC: 62,8 IU). W analizie wrażliwości przyjęto średnią dawkę insuliny bazowej (degludec, glargine) stosowaną w obu badaniach po 52 tyg. obserwacji (SA 1A: 60,5 IU) oraz zdefiniowaną dawkę dobową DDD wg WHO (SA 1B: 40 IU).

3.2.1 Wyniki

Perspektywa NFZ

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

3.2.2 Analiza progowa

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

Z uwagi na testowanie w ramach wariantów 1A i 1B analizy wrażliwości średniej dobowej dawki insuliny bazowej, wyniki analizy progowej dla analizy podstawowej są tożsame z wynikami dla tych scenariuszy analizy wrażliwości.

Perspektywa NFZ

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

Perspektywa wspólna (NFZ i chorego)

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

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

[REDACTED]

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

3.2.3 Oszacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych

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

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

Tab. 24. Iloraz kosztu stosowania insuliny degludec i wyników zdrowotnych u pacjentów ją stosujących.

Analiza	Zysk QALY	Koszt terapii, PLN	CUR, PLN/QALY
Obwieszczenie marzec 2023			
Perspektywa NFZ			
BC		████████	████████
SA 1A	██████	████████	████████
SA 1B		████████	████████
Perspektywa wspólna			
BC		████████	████████
SA 1A	██████	████████	████████
SA 1B		████████	████████
Obwieszczenie maj 2023			
Perspektywa NFZ			
BC		████████	████████
SA 1A	██████	████████	████████
SA 1B		████████	████████
Perspektywa wspólna			
BC		████████	████████
SA 1A	██████	████████	████████
SA 1B		████████	████████

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

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

Tab. 25. Iloraz kosztu stosowania insuliny detemir/glargine i wyników zdrowotnych u pacjentów ją stosujących - perspektywa NFZ.

Analiza	Zysk QALY	Koszt terapii, PLN	CUR, PLN/QALY
Obwieszczenie marzec 2023			
Perspektywa NFZ			
Insulina detemir			
BC			
SA 1A			
SA 1B			
Insulina glargine			
BC			
SA 1A			
SA 1B			
Perspektywa wspólna			
Insulina detemir			
BC			
SA 1A			
SA 1B			
Insulina glargine			
BC			
SA 1A			
SA 1B			
Obwieszczenie maj 2023			
Perspektywa NFZ			
Insulina detemir			
BC			
SA 1A			
SA 1B			
Insulina glargine			
BC			
SA 1A			
SA 1B			
Perspektywa wspólna			
Insulina detemir			

Tab. 26. Kalkulacja ceny zbytu netto insuliny degludec, przy której współczynnik koszt/efekt dla insuliny degludec jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla insuliny detemir/insuliny glargine.

Porównanie	Cena progowa, PLN/opak.	Zmiana, %
Obwieszczenie marzec 2023		
Tresiba® Penfill® vs insulina detemir	■	■
Tresiba® Penfill® vs insulina glargine	■	■
Obwieszczenie maj 2023		
Tresiba® Penfill® vs insulina detemir	■	■
Tresiba® Penfill® vs insulina glargine	■	■

4 Analiza wpływu na budżet

Wnioskodawca błędnie wskazał w analizie, że wymagane warianty minimalny i maksymalny dla oszacowań dodatkowych wydatków NFZ, o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 7. stanowią scenariusze analizy wrażliwości. Propozycja konstrukcji wyłącznie jednego scenariusza alternatywnego nie realizuje zapisów § 6. ust. 3 Rozporządzenia.

Ponadto, uprzejmie proszę o aktualizację cen detalicznych oraz wysokości limitów finansowania dla leków refundowanych w grupie limitowej 14.3. (hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny) w związku ze zmianami które nastąpiły od 1 marca 2023 r.

Jednocześnie z uwagi na fakt, że w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy szacunki liczebności populacji zostały przeprowadzone w oparciu o zagregowane dane NFZ Agencja przedstawia uzupełniająco dane mające na celu poprawę wiarygodności przeprowadzonych oszacowań. W tabeli przedstawiono dane zaczerpnięte z komunikatu LEK, w których wyróżniono liczebność pacjentów realizujących recepty na produkty lecznicze zawierające różne rodzaje insuliny. Przedstawiono wszystkie dane zgromadzone w bazie płatnika bez zawężenia ze względu na uprawnienia dodatkowe przy realizacji posiadane przez pacjentów. Uprzejmie proszę o uwzględnienie poniższych danych w analizach. Dodatkowo proponuję wykorzystanie w analizie wrażliwości danych sprzedażowych dot. LLA dostępnych za rok 2022 w odpowiednich komunikatach NFZ.

Uwzględnienie podanej przez Agencję liczby pacjentów realizujących recepty na produkty lecznicze zawierające długodziałające analogi insuliny ludzkich, przy założeniu stosowania przez chorych 40 IU insuliny dziennie, powoduje roczne oszacowanie zużycia długodziałających analogów insuliny na poziomie dwukrotnie wyższym niż wynika to z danych sprzedażowych DGL. Można wnioskować zatem, że pacjenci wykupujący recepty stosują średnio ok. 20 IU insuliny dziennie.

W ramach uzupełnienia analizy przedstawiono analizę wrażliwości dla następujących parametrów (patrz tabela poniżej):

- SA2 - przyjętej liczebności populacji - uwzględniono ekstrapolację logarytmiczną danych przedstawionych przez Agencję od 2016 roku, po przyjęciu stosowania przez chorych 20 IU insuliny dziennie;
- SA3A - aktualizacja cen i limitów zgodnie z Obwieszczeniem aktualnym na marzec 2023;
- SA3B - aktualizacja cen i limitów zgodnie z planowanym Obwieszczeniem aktualnym na maj 2023 (Obwieszczenie MZ maj 2023);
- SA4 - wyniki po uwzględnieniu danych sprzedażowych za styczeń-grudzień 2022 (Komunikat DGL);
- SA5 - wyniki dla wariantu z uwzględnieniem różnic dawkowania długodziałających analogów insuliny na podstawie danych DGL i danych przedstawionych przez Agencję.

[Redacted text block]

Tab. 27. Porównanie średnich dawek długodziałających analogów insuliny na podstawie danych DGL i danych Agencji.

Rok	2020	2021
Insulina degludec		
IU*	[Redacted]	[Redacted]
Liczba chorych**	[Redacted]	[Redacted]
Średnia dawka dobową, IU	[Redacted]	[Redacted]
Insulina detemir		
IU*	[Redacted]	[Redacted]
Liczba chorych**	[Redacted]	[Redacted]
Średnia dawka dobową, IU	[Redacted]	[Redacted]
Insulina glargine		
IU*	[Redacted]	[Redacted]
Liczba chorych**	[Redacted]	[Redacted]
Średnia dawka dobową, IU	[Redacted]	[Redacted]

* dane DGL; ** dane Agencji.

Wyniki dla wariantu z uwzględnieniem różnic dawkowania długodziałających analogów insuliny przedstawiono jako SA5 w tabeli poniżej. Zgodnie z przyjętymi założeniami, ponowne wprowadzenie insuliny degludec do refundacji [Redacted]

[Redacted text block]

Tab. 28. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy (PLN) - wyniki dodatkowych analiz wrażliwości.

Substancja czynna	Preparat	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa chorego	
		I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
BC							
Scenariusz istniejący		■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy		■	■	■	■	■	■
RÓŻNICA		■	■	■	■	■	■
SA 2							
Scenariusz istniejący		■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy		■	■	■	■	■	■
RÓŻNICA		■	■	■	■	■	■
Zmiana vs BC		■	■	■	■	■	■
SA 3A							
Scenariusz istniejący		■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy		■	■	■	■	■	■
RÓŻNICA		■	■	■	■	■	■
Zmiana vs BC		■	■	■	■	■	■
SA 3B							
Scenariusz istniejący		■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy		■	■	■	■	■	■
RÓŻNICA		■	■	■	■	■	■
Zmiana vs BC		■	■	■	■	■	■
SA 4							
Scenariusz istniejący		■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy		■	■	■	■	■	■
RÓŻNICA		■	■	■	■	■	■
Zmiana vs BC		■	■	■	■	■	■

Substancja czynna	Preparat	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa chorego	
		I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
SA 5							
Scenariusz istniejący		█	█	█	█	█	█
Scenariusz nowy		█	█	█	█	█	█
RÓŻNICA		█	█	█	█	█	█
Zmiana vs BC		█	█	█	█	█	█

Szczegółowe wyniki analizy z uwzględnieniem różnic dawkowania długodziałających analogów insuliny przedstawiono poniżej.

Tab. 29. Liczba chorych w scenariuszu istniejącym i nowym - zgodnie ze scenariuszem SA 5 analizy wrażliwości.

Produkt	Średnia dawka roczna, IU	Średnia dawka dobową, IU	LICZBA CHORYCH (ekstrapolacja zużycie/dawka roczna)			
			SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY (proporcjonalna utrata rynku przez DEG)		SCENARIUSZ NOWY (odpowiada refundacji DEG)	
			I rok	II rok	I rok	II rok
Tresiba	█	█	█	█	█	█
Levemir	█	█	█	█	█	█
Abasaglar	█	█	█	█	█	█
Lantus	█	█	█	█	█	█
Lantus SoloStar	█	█	█	█	█	█
Toujeo	█	█	█	█	█	█
Ryzodeg	█	█	█	█	█	█
Łącznie			█	█	█	█

Tab. 30. Liczba sprzedanych IU insuliny w scenariuszu istniejącym i nowym - zgodnie ze scenariuszem SA 5 analizy wrażliwości.

Substancja czynna	Produkt	Analiza alternatywna (IU)			
		SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Insulina degludec	Tresiba	█	█	█	█
Insulina detemir	Levemir	█	█	█	█
Insulina glargine	Abasaglar	█	█	█	█
	Lantus	█	█	█	█
	Lantus SoloStar	█	█	█	█
	Toujeo	█	█	█	█
Insulina degludec +aspart	Ryzodeg	█	█	█	█
Łącznie		█	█	█	█
OSZCZĘDNOŚCI NA DAWCE				█	█
Pacjetolata █				█	█

Spis tabel

Tab. 1. Wybrane komparatory i przedstawione porównania w raporcie HTA z 2016 roku.....	5
Tab. 2. Podsumowanie uzasadnień i rekomendacji Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT dla raportu HTA z 2016 roku.....	8
Tab. 3. Wybrane komparatory i przedstawione porównania w raporcie HTA z 2020 roku... ..	10
Tab. 4. Podsumowanie uzasadnień i rekomendacji Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT dla raportu HTA z 2020 roku.	12
Tab. 5. Opracowania wtórne włączone do dodatkowych dowodów naukowych - główne wyniki oraz wnioski.	16
Tab. 6. Dostępność dowodów klinicznych dla poszczególnych porównań w analizowanych populacjach.	21
.....	24
.....	24
.....	25
.....	25
.....	25
.....	26
.....	27
Tab. 14. Iloraz kosztu stosowania insuliny degludec i wyników zdrowotnych u pacjentów ją stosujących.	27
Tab. 15. Iloraz kosztu stosowania insuliny detemir/glargine i wyników zdrowotnych u pacjentów ją stosujących.	28
.....	30
.....	31
.....	31
.....	31
.....	32
.....	32
.....	32
.....	33
Tab. 24. Iloraz kosztu stosowania insuliny degludec i wyników zdrowotnych u pacjentów ją stosujących.	34
Tab. 25. Iloraz kosztu stosowania insuliny detemir/glargine i wyników zdrowotnych u pacjentów ją stosujących - perspektywa NFZ.	35

Tab. 26. Kalkulacja ceny zbytu netto insuliny degludec, przy której współczynnik koszt/efekt dla insuliny degludec jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla insuliny detemir/insuliny glargine.	37
Tab. 27. Porównanie średnich dawek długodziałających analogów insulin na podstawie danych DGL i danych Agencji.....	39
Tab. 28. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy (PLN) - wyniki dodatkowych analiz wrażliwości.	40
Tab. 29. Liczba chorych w scenariuszu istniejącym i nowym - zgodnie ze scenariuszem SA 5 analizy wrażliwości.	41
Tab. 30. Liczba sprzedanych IU insuliny w scenariuszu istniejącym i nowym - zgodnie ze scenariuszem SA 5 analizy wrażliwości.	42

Bibliografia

- Komunikat DGL <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8350.html> [dostęp 12.04.2023 r.]
- Obwieszczenie MZ maj 2023 Projekt obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, który wejdzie w życie 1 maja 2023 r..
<https://www.gov.pl/web/zdrowie/projekt-obwieszczenia-ministra-zdrowia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-ktory-wejdzie-w-zycie-1-maja-2023-r> [dostęp 20.04.2023 r.]
- Stanowisko RP Suliqua 2022 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2022 z dnia 1 sierpnia 2022 roku w sprawie oceny leku Suliqua (insulinum glarginum + lixisenatidum) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 pomimo leczenia insuliną bazową (BI) w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD) z HbA1c >7%.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/051/SRP/U_30_201_01082022_s_69_Suliqua_Insulinum%20glarginum_Lixisenatidum_art_35.pdf [dostęp 06.04.2023 r.]
- Rekomendacja Suliqua 2022 Rekomendacja nr 72/2022 z dnia 2 sierpnia 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Suliqua (insulina glargine + liksysenatyd) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 pomimo leczenia insuliną bazową (BI) w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD) z HbA1c >7%.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/051/REK/2022%2008%2002%20BP%20Rekomendacja%20nr%2072_2022%20Suliqua_publicacja_BIP_REOPTR.pdf [dostęp 06.04.2023 r.]