



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Tresiba (insulina degludec)**  
w leczeniu cukrzycy typu 1 i cukrzycy typu 2  
Analiza weryfikacyjna

nr OT.423.0.2.2023

Data ukończenia: 26.04.2023 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Eli Lilly Nederland B.V.)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Eli Lilly Nederland B.V.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>95% CI</b>	przedział ufności dla $\alpha=0,05$
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICD-10</b>	międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>JGP</b>	jednorodna grupa pacjentów
<b>Komparator</b>	<i>interwencja alternatywna finansowana w tożsamym wskazaniu ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</i>
<b>LEK</b>	baza Narodowego Funduszu Zdrowia, w której gromadzone są informacje dotyczące realizacji recept aptecznych u pacjentów
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2022 r. poz. 2301)
<b>Lek</b>	<i>substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt lub podawana w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne (art. 2. pkt 32)</i>
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>PESEL</b>	numer identyfikacyjny zgodny z Powszechnym Elektronicznym Systemem Ewidencji Ludności
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	randomizowane badania kliniczne

<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>SAEs</b>	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SMPT</b>	system monitorowania programów terapeutycznych
<b>SWIAD</b>	baza świadczeń NFZ
<b>Technologia</b>	<p>technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach <i>leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne</i> lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p><i>środek spożywczy, o którym mowa w art. 24 ust. 2 pkt 1 i 4 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2022 r. poz. 2132) przeznaczony do dietetycznego odżywiania pacjentów pod nadzorem lekarza, którego stosowania nie można uniknąć przez modyfikację normalnej diety lub podawanie innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego</i></p> <p><i>wyrób medyczny, wyposażenie wyrobu medycznego, wyrób medyczny do diagnostyki in vitro, wyposażenie wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro, o których mowa w art. 2 ust. 1 pkt 33, 34, 38 i 39 ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych</i></p>
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, 2674)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, 2674, 2770)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>1. Informacje o wniosku</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
<b>3. Problem decyzyjny</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej	14
3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej	14
3.3.2. Liczebność populacji	15
3.3.3. Opcje terapeutyczne	16
3.3.4. Wielkość refundacji	22
3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.4. Rekomendowane/stosowane technologie medyczne	24
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	24
3.4.1.1. HbA1c a kryteria refundacyjne dla leków stosowanych w cukrzycy	33
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	34
3.5. Refundowane technologie medyczne	37
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	38
<b>4. Ocena analizy klinicznej</b>	<b>39</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	39
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	39
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	40
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	40
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	41
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	42
4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	42
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	44
4.2.1. Analiza skuteczności klinicznej (badanie DEVOTE)	44
4.2.2. Analiza bezpieczeństwa (badanie DEVOTE)	46

4.2.3.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	47
4.2.3.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	47
4.2.3.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	50
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>51</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	51
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	52
5.2.1.	Wyniki analizy progowej .....	52
5.2.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	52
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	53
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	53
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	53
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	53
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	54
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>58</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	58
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	58
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	59
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	60
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	61
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	62
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	62
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	63
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>64</b>
<b>8.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>65</b>
<b>9.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>66</b>
<b>10.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>67</b>
<b>11.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>73</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>74</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>75</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 14.02.2023  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.94.2023.2.JDZ

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Tresiba (insulina degludec)

Wnioskowana technologia:

- Tresiba (insulina degludec), r-r do wstrzykiwań, 100 j./ml, 10 wkładów 3 ml, GTIN: 05712249124441

Wnioskowane wskazanie:

- cukrzyca typu I 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);
- cukrzyca typu I u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży. Cukrzyca typu 2 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq 8\%$  oraz cukrzyca 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 cukrzyca u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

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

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

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Proponowana cena zbytu netto:

- Tresiba Penfill, 100 j./ml, 10 wkł. po 3 ml (Penfill): XXXXXXXXXX

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

XXXXXXXXXX

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet
- analiza racjonalizacyjna

**Podmiot odpowiedzialny:**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dania

**Wnioskodawca:**

Novo Nordisk Pharma sp. z o.o.

ul. Krakowiaków 46

02-255 Warszawa

Polska

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 14 lutego 2023 r., znak PLR.4500.94.2023.2.JDZ (data wpływu do AOTMiT 14.02.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 poz. 463) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Tresiba (insulinum degludecum), 100 j./ml, 10 wkładów 3 ml, GTIN: 05712249124441

w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego. Zostało ono wskazane jako:

- cukrzyca typu I 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),
- cukrzyca typu I u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży; cukrzyca typu 2 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq 8\%$  oraz cukrzyca 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 cukrzyca u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

Dodatkowo, w zleceniu Minister Zdrowia zwrócił się z prośbą o przedstawienie informacji w zakresie przesłanek odnośnie do złagodzenia kryteriów refundacyjnych w stosunku do wartości HbA1C w perspektywie ostatnich rozszerzeń wskazań dla leków flozynowych, analogów GLP-1 oraz połączeń insulin z analogami GLP-1.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 30 marca 2023 r., znak OT.423.0.2.2022.13.MRd. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 24.04.2023 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Insulina degludec (Tresiba) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest sp z o.o., Warszawa 2023 r.
- Insulina degludec (Tresiba) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2. Analiza kliniczna. HealthQuest sp z o.o., Warszawa 2023 r.
- Insulina degludec (Tresiba) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2. Analiza ekonomiczna. HealthQuest sp z o.o. Warszawa 2023 r.
- Insulina degludec (Tresiba) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest sp. z o.o. Warszawa 2023 r.
- Insulina degludec (Tresiba) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2. Analiza racjonalizacyjna. HealthQuest sp. z o.o. Warszawa 2023 r.
- Insulina degludec (Tresiba) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2, Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań. HealthQuest sp. z o.o. Warszawa 2023 r.



### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN</b>	Tres ba (insulina degludec), r-r do wstrzykiwań, 100 j./ml, 10 wkładów 3 ml, GTIN: 05712249124441
<b>Kod ATC</b>	A10AE06, leki stosowane w cukrzycy, insuliny i analogi insuliny do wstrzykiwań, długodziałające
<b>Substancja czynna</b>	insulina degludec
<b>Wnioskowane wskazania</b>	cukrzyca typu I u dorosłych; cukrzyca typu II u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ ; cukrzyca typu II 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); cukrzyca typu I u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży; cukrzyca typu II u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ ; cukrzyca typu II 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; cukrzyca u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)
<b>Droga podania</b>	podskórna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	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 wychwyt glukozy i hamując jednocześnie uwalnianie glukozy z wątroby. Insulina bazowa Tres ba po wstrzyknięciu podskórnym tworzy rozpuszczalne multiheksamery, przez co powstaje źródło, z którego insulina degludec jest nieprzerwanie i powoli wchłaniana do krwiobiegu. Daje to jednolite i stabilne zmniejszenie stężenia glukozy za pomocą produktu leczniczego Tres ba. W 24-godzinnym okresie po podaniu raz na dobę zmniejszenie stężenia glukozy produktem leczniczym Tresiba w przeciwieństwie do insuliny glargine było równo rozłożone pomiędzy pierwszymi i drugimi 12 godzinami. Czas działania produktu leczniczego Tresiba przekracza 42 godziny.

Źródło: ChPL Tresiba

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 stycznia 2013 r., EU/1/12/807/008
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia.
<b>Status leku sierocego</b>	nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania

Źródło: ChPL Tresiba

3.1.1.3. **Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii****Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące insuliny degludec**

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowiska Rady Przejrzystości z dnia 17 października 2016 r.</p> <p><b>nr 109/2016</b></p> <p>w sprawie oceny leku Tres ba Penfill (insulina degludec) kod EAN: 5909991107833,</p> <p><b>nr 110/2016</b></p> <p>w sprawie oceny leku Tres ba FlexTouch (insulina degludec) kod EAN: 5909991107857,</p> <p><b>nr 111/2016</b></p> <p>w sprawie oceny leku Tres ba FlexTouch (insulina degludec) kod EAN: 5909991107864,</p> <p>we wskazaniu: leczenie cukrzycy u dorosłych</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Tres ba Penfill, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100j./ml, 5 wkładów Penfill po 3 ml, EAN 5909991107833,</p> <p>Tres ba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml, kod EAN 5909991107857,</p> <p>Tres ba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, kod EAN 5909991107864</p> <p>we wskazaniu: leczenie cukrzycy u dorosłych, w ramach istniejącej grupy limitowej jako leku dostępnego w aptece na receptę za odpłatnością w wysokości 30%.</p> <p>Rada uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Tres ba Penfill, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów Penfill po 3 ml, EAN 5909991107833,</p> <p>Tres ba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml, kod EAN 5909991107857,</p> <p>Tres ba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, kod EAN 5909991107864</p> <p>we wskazaniu: cukrzyca typu 1 u dorosłych, zaś cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c <math>\geq 8\%</math> 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), w ramach istniejącej grupy limitowej (14.3 Hormony trzustki – długo działające preparaty insuliny), <u>pod warunkiem obniżenia ceny leku poniżej poziomu dostępnych w Polsce długodziałających analogów insuliny</u> (glargine i detemir). Lek powinien być wydawany pacjentom za odpłatnością 30%.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>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. <u>Jest możliwe</u>, że Tresiba rzadziej wywołuje hipoglikemie, zwłaszcza nocne. Jest to jednak najdroższy LAA ze wspólnej perspektywy płatnika i pacjenta.</p>
<p>Rekomendacja <b>nr 65/2016</b> z dnia 18 października 2016 r.</p> <p>Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p> <p>w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tresiba Penfill, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów Penfill po 3 ml;</p> <p>Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml;</p> <p>Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml,</p> <p>we wskazaniu: leczenie cukrzycy u dorosłych</p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tres ba Penfill, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów Penfill po 3 ml, EAN 5909991107833;</li> <li>• Tres ba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml, EAN 5909991107857;</li> <li>• Tres ba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, EAN 5909991107864,</li> </ul> <p>we wskazaniu: leczenie cukrzycy u dorosłych.</p> <p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> natomiast objęcie refundacją ww. produktu leczniczego w leczeniu cukrzycy typu 1 u dorosłych, zaś u cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c <math>\geq 8\%</math> 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 <u>obniżenia ceny leku poniżej poziomu dostępnych w Polsce długodziałających analogów insuliny</u> (glargine i detemir), do wydawania pacjentom za odpłatnością 30%.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji</b></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, po zapoznaniu się z dostępnymi dowodami naukowymi i wynikami analiz farmakoekonomicznych, stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne po spełnieniu wyżej określonych warunków.</p> <p>Jednocześnie należy zauważyć, że nie przedstawiono dowodów naukowych umożliwiających porównanie ocenianej technologii z insuliną NPH (ang. neutral protamine hagedorn, insulina bazalna o pośrednim i długim czasie działania) i mieszkankami insuliny, także stanowiącymi komparatory, wobec czego <u>wnioskowanie o wyższości insuliny degludec nad tymi komparatorami jest nieuprawnione</u>.</p> <p>Dostępne dowody naukowe są umiarkowanej jakości a badania skonstruowano z hipotezą non-inferiority, co pozwala wnioskować o nie gorszej skuteczności i bezpieczeństwie, jednak przy wysokich kosztach terapii (szczególnie z perspektywy pacjenta), <u>kluczowe byłoby obniżenie ceny</u> wnioskowanego leku.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr <b>16/2021</b> z dnia 15 lutego 2021 roku w sprawie oceny leku Tres ba (insulina degludec)</p> <p>we wskazaniach:</p> <p>cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia,</p> <p>cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c <math>\geq 8\%</math>,</p> <p>cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii,</p> <p>cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tres ba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów po 3 ml, kod GTIN: 05909991107833,</li> <li>• Tres ba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 wstrzykiwacze po 3 ml, kod GTIN: 05909991107864,</li> </ul> <p>we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia,</li> <li>○ cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c <math>\geq 8\%</math>,</li> <li>○ cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii,</li> <li>○ cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO),</li> </ul> <p>jako leków dostępnych w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich za odpłatnością 30%.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Obecnie produkt leczniczy Tresiba jest finansowany ze środków publicznych we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cukrzyca typu 1. u dorosłych;</li> <li>• cukrzyca typu 2. u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c <math>\geq 8\%</math> oraz</li> <li>• cukrzyca typu 2. u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz</li> <li>• cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).</li> </ul> <p>Złożony wniosek refundacyjny oznacza rozszerzenie wskazań do refundacji 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 <math>\geq 8\%</math>, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2. leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.</p> <p>Aktualnie we wnioskowanych wskazaniach refundowane są dwa analogi długodziałających insulin (LAA): insulina detemir, insulina glargine.</p> <p><b>Dowody naukowe</b></p> <p>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.</p>
<p>Rekomendacja nr <b>16/2021</b> z dnia 19 lutego 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Tresiba (insulina degludec)</p> <p>we wskazaniach:</p> <p>cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia,</p> <p>cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c <math>\geq 8\%</math>,</p> <p>cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii,</p> <p>cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)</p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tres ba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5, wkłady 3 ml, kod GTIN: 05909991107833,</li> <li>• Tres ba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3, wstrzykiwacze 3 ml, kod GTIN: 05909991107864,</li> </ul> <p>we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia,</li> <li>○ cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c <math>\geq 8\%</math>,</li> <li>○ cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii,</li> <li>○ cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)</li> </ul> <p>w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go z 30% poziomem odpłatności w ramach refundacji aptecznej</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji</b></p> <p>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.</p> <p>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 <math>\geq 8\%</math>, 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, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia.</p> <p>Ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się głównie na wynikach porównania bezpośredniego insuliny degludec (IDeg) z insuliną detemir (IDet) w populacji pediatrycznej w wieku od 1 do 17 r.: z cukrzycą typu 1 na podstawie badania BEGIN Young 1.</p> <p>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.</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDAKOWANE]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	14.3 Hormony trzustki - długo działające preparaty insuliny
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDAKOWANE]

#### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

##### Cena wnioskowanego produktu

Niniejszy wniosek jest ponownym wnioskiem o objęcie produktu leczniczego Tresiba we wskazaniu, które zostało ocenione w Agencji w ramach dwóch postępowań prowadzonych w latach 2016-2020. W 2016 roku wnioskodawca złożył analizy na wskazanie zgodne z ówczesną rejestracją, Rada Przejrzystości oraz Prezes Agencji zarekomendowali ograniczenie wskazań refundacyjnych. W roku 2020 przedmiotem prac była ocena populacji pediatrycznej.

Pierwszy produkt leczniczy Tresiba został wprowadzony do refundacji obwieszczeniem MZ z 30 kwietnia 2019 roku. Refundacja wszystkich produktów Tresiba zakończyła się 1 stycznia 2023 r. Pismem PLR.4504.1287.2022.1.JKB<sup>1</sup> z 30 listopada 2022 r. Minister Zdrowia przekazał do wiadomości publicznej komunikat w sprawie refundacji produktu Tresiba. Z komunikatu wynika, że firma Novo Nordisk Pharma sp. z o.o. podjęła decyzję o niekontynuowaniu refundacji w/w produktów od 1 stycznia 2023 r. na warunkach wymaganych przepisami ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.). Podmiot deklarował jednak stałą dostępność obu prezentacji leku w aptekach ogólnodostępnych z ustaloną przez producenta ceną. Ponadto Minister Zdrowia poinformował, że decyzja o braku kontynuowania refundacji jest autonomiczną decyzją podmiotu, a produkt Tresiba będzie mógł być ponownie objęty refundacją, o ile firma złoży odpowiedni wniosek, spełniający warunki opisane w ustawie o refundacji.

Aktualny wniosek dotyczy oceny innej prezentacji produktu Tresiba niż wcześniej refundowane. Należy zaznaczyć, że wnioskodawca zaproponował [REDAKOWANE] Tresiba w stosunku do wcześniej refundowanych prezentacji. Przyjmując taki sam koszt za j.m. wnioskowany lek powinien zostać zaproponowany w cenie zbytu netto 336 zł, co przekłada się na urzędową cenę zbytu 362,88 zł (wnioskodawca proponuje [REDAKOWANE]

##### Kryteria refundacyjne w grupie 14.3

Dodatkowo należy wskazać, że aktualnie funkcjonujące kryteria refundacyjne w grupie limitowej 14.3 nie są jednobrzmiące. W zakresie wskazań dotyczących cukrzycy typu I dla produktów Ryzodeg i Levemir refundacją objęta jest populacja dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej. Produkt Abasaglar oraz Lantus objęty jest refundacją u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia, z kolei zakres dla produktu Toujeo dotyczy wyłącznie pacjentów dorosłych. Produkt leczniczy Tresiba był dostępny w najszerszej populacji tj. u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia. Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji do grupy limitowej kwalifikuje się leki przy zastosowaniu m.in. kryterium odnoszącego się do tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane.

<sup>1</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-refundacji-produktu-tresiba>

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

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

### Klasyfikacja

Cukrzyca mieści się w rozpoznaniach E10-E14 wg klasyfikacji ICD-10, które obejmują: cukrzyce insulinozależne, cukrzyca (bez otyłości) / (z otyłością): osób dorosłych; osób młodych (MODY); bez skłonności do ketozy; stabilna; typu 2, oraz cukrzyca insulinozależna u osób młodych.

### Etiologia i patofizjologia

W cukrzycy typu 2 wydzielanie insuliny zostaje zachowane, ale jest niedostateczne w stosunku do potrzeb, z uwagą na oporność tkanek na jej działanie. Czynniki ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 są:

- predyspozycje genetyczne: występowanie choroby w rodzinie (rodzice bądź rodzeństwo);
- czynniki środowiskowe: nadwaga oraz otyłość (zwłaszcza brzuszna, BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> i/lub obwód w talii >80 cm (kobiety); >94 cm (mężczyźni); mała aktywność fizyczna, nieodpowiednia dieta (uboga w błonnik, warzywa oraz owoce, zawierająca duże ilości węglowodanów i tłuszczów);
- cukrzyca ciążowa;
- nadciśnienie tętnicze ( $\geq 140/90$  mm Hg);
- dyslipidemia (stężenie cholesterolu frakcji HDL <40 mg/dl (>1,0 mmol/l) i/lub triglicerydów >150 mg/dl (>1,7 mmol/l).

### Obraz kliniczny

Cukrzyca typu 2 w połowie przypadków przebiega bezobjawowo. Objawy pojawiają się w następstwie wzrastającego stężenia glukozy we krwi i mogą wystąpić dopiero po kilku latach. Do klasycznych objawów cukrzycy typu 2 zalicza się: osłabienie i senność spowodowane odwodnieniem, spadek masy ciała, zwiększone oddawanie moczu (poliuria) oraz nadmierne pragnienie (polidypsja). Mogą także wystąpić ropne zakażenia skóry lub zakażenia układu moczowo-płciowego. Niekontrolowana cukrzyca prowadzi do rozwoju przewlekłych powikłań, zwłaszcza sercowo-naczyniowych, które są główną przyczyną zgonów chorych. Sprzyjają im również zaburzenia gospodarki węglowodanowej.

### Rozpoznanie

Wg najnowszych zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2022) badanie w kierunku cukrzycy należy przeprowadzić raz w ciągu 3 lat u każdej osoby < 45. r.ż. Niezależnie od wieku badanie to wykonuje się co roku u osób z grup ryzyka, wśród których wyróżnia się: osoby z nadwagą i otyłością, z cukrzycą występującą w rodzinie, mało aktywne fizycznie, z grupy środowiskowej/etnicznej o większym narażeniu na cukrzycę, u których w poprzednim badaniu stwierdzono stan przedcukrzycowy, kobiety z przebytą cukrzycą ciążową, kobiety, które urodziły dziecko o masie ciała > 4 kg, osoby z nadciśnieniem tętniczym, z dyslipidemią, kobiety z zespołem policystycznych jajników oraz osoby z chorobą układu sercowo-naczyniowego.

### Przebieg naturalny i rokowanie

Najistotniejszy wpływ na rokowanie w cukrzycy mają powikłania sercowo-naczyniowe. Cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, jednak w razie wystąpienia powikłań makroangiopatycznych intensywne leczenie hipoglikemizujące nie przynosi tak istotnych korzyści jak leczenie nadciśnienia tętniczego. Dlatego większej wagi nabiera rozpoznawanie stanu przedcukrzycowego i postępowanie behawioralne, mające udowodnioną skuteczność w zapobieganiu lub opóźnianiu rozwoju cukrzycy typu 2. Nie oceniono dotychczas wpływu wieloletniej ścisłej kontroli glikemii rozpoczynanej u chorych bez makroangiopatii na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych, ale wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu, nawet jeśli w przebiegu bardziej zaawansowanej cukrzycy wyrównanie glikemii nie różniło się od osiąganego w grupie kontrolnej. Dobre wyrównanie glikemii, obok właściwego leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, pozostaje ważnym celem postępowania u tych chorych.

Źródło: Jardiance (empagliflozyna), WS.4230.2.2022

### 3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej

W toku prac analitycznych podjęto działania mające na celu analizę informacji zebranych w bazach danych prowadzących przez płatnika publicznego – Narodowy Fundusz Zdrowia. Główną motywacją do podjęcia tego typu działań była weryfikacja założeń wnioskodawcy. Nie zidentyfikowano również szczegółowych opracowań dotyczących epidemiologii cukrzycy w Polsce, które byłyby kompleksowe pod względem charakterystyki pacjentów i ich identyfikacji. Brak jest również ogólnodostępnych danych dotyczących wykorzystania zasobów, rozumianych zarówno jako technologie alternatywne w danym wskazaniu jak i inne świadczenia finansowane ze środków publicznych.

#### 3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Prace prowadzono wieloetapowo:

- punktem wyjścia była baza LEK<sup>2</sup>.
- Następnie na podstawie udzielonej refundacji aptecznej zidentyfikowano pacjentów w bazie SWIAD<sup>3</sup>.

Analiza obejmowała wszystkich pacjentów, u których kiedykolwiek zrefundowano produkty lecznicze stosowane w leczeniu cukrzycy. Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL).

Zakres danych w bazie LEK obejmuje okres między styczniem 2013 r. a grudniem 2021 r., z kolei baza SWIAD w dyspozycji Agencji zawiera dane z okresu 2014-2021.

---

<sup>2</sup> prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego danych refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wydawanych na recepty, przekazywanych przez apteki ogólnodostępne

<https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/lista-typow-komunikatow-xml/komunikat-lek/>

<sup>3</sup> prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych, aktualna wersja stanowi załączniki do zarządzenia 128/2021/DI Prezesa NFZ, z dnia 7 lipca 2021 r.

<https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/komunikat-swiad/>

### 3.3.2. Liczebność populacji

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Z uwagi na zakres gromadzonych danych analizowany zakres danych obejmuje okres między styczniem 2014 r., a grudniem 2021 r. Dane zostały zaprezentowane jako unikalny identyfikator pacjenta w zadanych kryteriach bazy danych, w związku z czym dane nie podlegają kumulowaniu.

**Tabela 5. Liczebność populacji realizujących recepty na produkty właściwe do leczenia cukrzycy, na przestrzeni lat 2014-2021, w podziale na miesiąc sprawozdawczy – dane z bazy SWIAD**

miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
1	2 722 666	2 623 308	2 579 592	2 686 643	2 641 705	2 634 730	2 533 145	2 208 624
2	2 660 221	2 656 031	2 673 009	2 589 200	2 519 207	2 519 484	2 456 478	2 201 585
3	2 751 120	2 803 970	2 717 228	2 747 090	2 658 181	2 586 558	2 543 346	2 435 664
4	2 701 030	2 662 595	2 704 192	2 542 630	2 581 972	2 576 343	1 979 236	2 293 041
5	2 666 085	2 601 935	2 573 612	2 640 292	2 538 249	2 582 868	2 046 907	2 244 117
6	2 610 429	2 649 534	2 661 816	2 582 133	2 537 379	2 418 399	2 232 254	2 264 935
7	2 658 460	2 596 363	2 461 213	2 484 325	2 458 506	2 559 855	2 280 428	2 209 683
8	2 476 872	2 439 500	2 537 418	2 511 390	2 443 485	2 379 697	2 192 415	2 197 140
9	2 708 625	2 610 641	2 666 101	2 543 764	2 468 462	2 504 227	2 380 300	2 320 481
10	2 767 134	2 644 123	2 632 862	2 644 576	2 635 877	2 631 900	2 390 393	2 288 915
11	2 602 279	2 580 057	2 649 490	2 615 483	2 541 425	2 478 649	2 243 307	2 297 254
12	2 619 216	2 535 514	2 520 279	2 430 953	2 320 101	2 391 899	2 187 294	2 228 749
<b>SUMA</b>	<b>4 246 804</b>	<b>4 192 335</b>	<b>4 125 279</b>	<b>4 052 910</b>	<b>3 968 830</b>	<b>3 879 930</b>	<b>3 753 511</b>	<b>3 635 842</b>

Łącznie w bazie LEK zidentyfikowano 4 692 504 pacjentów, z kolei w bazie SWIAD zidentyfikowano dane dla 4 581 790, co oznacza, że potencjalnie z refundacji aptecznej korzysta więcej pacjentów niż ze świadczeń powszechnej opieki zdrowotnej – możliwy udział pacjentów korzystających z prywatnej opieki zdrowotnej, gdzie wystawiane są recepty na leki refundowane. Uprzednio nieraportowaną obserwacją w bazie świadczeń opieki zdrowotnej jest fakt, że pomimo wzrostu liczby pacjentów korzystających z refundacji aptecznej, liczba pacjentów korzystających ze świadczeń opieki zdrowotnej maleje.

Należy przy tym powziąć informację, że może być to poniekąd efekt skuteczniejszego leczenia przeciwcukrzycowego zabezpieczającego pacjentów przed hospitalizacjami lub rozwojem innych chorób współistniejących, jednak wyciągnięcie takich wniosków byłoby nieuprawnione.

Ponadto należy wskazać, że zidentyfikowano pacjentów w bazie LEK, na podstawie realizacji wybranego zakresu kodów paskowych. Selekcja kodów została przeprowadzona nie w oparciu o obwieszczenie zawierające leki wyłącznie z listy refundacyjnej, ale w oparciu o wszystkie produkty w leczeniu cukrzycy, które mają lub miały dopuszczenie do obrotu na terytorium RP, celem możliwie najbardziej wiarygodnej identyfikacji pacjentów, także tych, korzystających z uprawnień dodatkowych, zgodnie z treścią art. 46 ust. 8 ustawy o świadczeniach.

**Tabela 6. Charakterystyka populacji realizujących recepty na produkty właściwe do leczenia cukrzycy, na przestrzeni lat 2014-2021, w podziale na miesiąc sprawozdawczy**

parametr	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
<b>I.pts.</b>	4 246 804	4 192 335	4 125 279	4 052 910	3 968 830	3 879 930	3 753 511	3 635 842
<b>% kobiet</b>	57,59%	57,46%	57,38%	57,30%	57,26%	57,24%	57,20%	57,36%
<b>X wiek</b>	64,43	64,42	64,98	65,54	66,14	66,88	67,41	67,66
<b>SD</b>	14,91	14,71	14,61	14,50	14,39	14,26	14,31	14,28
<b>mediana</b>	63	64	64	65	66	66	67	66
<b>X l.swd</b>	24,38	23,88	24,24	24,50	25,19	27,62	25,25	28,29
<b>ref. [mld zł]</b>	10,83	11,41	11,91	12,32	13,01	14,03	12,10	14,14
<b>X ref./pts.</b>	2 550,35 zł	2 722,38 zł	2 885,98 zł	3 039,55 zł	3 278,17 zł	3 616,59 zł	3 223,40 zł	3 890,27 zł

**I.pts.** – liczba pacjentów rozumianych jako unikalny numer identyfikacyjny, przy czym za numer identyfikacyjny sprawozdany przy udzieleniu świadczeń uważa się: inny dokument stwierdzający tożsamość, nr nadany wg schematu XXXXX-RRRR-NN, gdy osoba nie posiada innych identyfikatorów, PESEL, osobisty numer identyfikacyjny osoby uprawnionej do świadczeń opieki zdrowotnej, dowód osobisty, paszport;

**% kobiet** – oznacza udział płci określonej jako „kobieta”, przy czym zidentyfikowano sytuacje w bazach sprawozdawczych, gdzie do jednego numeru identyfikacyjnego przypisano więcej niż jeden identyfikator płci;

**X wiek** – średnia arytmetyczna wieku pacjenta w chwili udzielania świadczeń;

**SD** – odchylenie standardowe podane dla próbki;

**X l.swd.** – średnia arytmetyczna z liczby udzielonych świadczeń opieki zdrowotnej;

**ref.** – wartość refundacji sprawozdana przez świadczeniobiorców w bazie SWIAD, wartość podana w miliardach złotych;

**X ref./pts.** – średnia arytmetyczna z wartości refundacji w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta dla danego roku sprawozdawczego

Biorąc pod uwagę ostatni w pełni sprawozdany rok – 2021 – łącznie zidentyfikowano 3,6 mln pacjentów, którzy korzystali ze świadczeń opieki zdrowotnej, a uprzednio byli leczeni z powodu cukrzycy, niezależnie od typu. Wśród pacjentów przewagę demograficzną stanowiły kobiety z udziałem 57% populacji pacjentów, średni wiek wyniósł około 68 lat, z odchyleniem 14 lat życia, co wskazuje na dość skupione wyniki. Analizując osiem ostatnich lat, zmieniała się wartość średniej liczby świadczeń realizowanych przez pacjentów, jednak w roku 2021, wartość ta była najwyższa i wyniosła nieco ponad 28 świadczeń.

Ogółem wartość refundacji wyniosła ponad 14 mld zł, i również była to najwyższa wartość w porównaniu do lat ubiegłych. Zauważono, że w 2020 roku, istotny wpływ mogła mieć pandemia koronawirusa SARS-CoV-2, z uwagi na fakt, że zmniejszyła się wartość łącznej wartości udzielonych świadczeń (różnica o ponad 2 mld zł w porównaniu do roku uprzedniego), jak również średniej liczby.

### 3.3.3. Opcje terapeutyczne

W oparciu o najbardziej aktualne obwieszczenie Ministra Zdrowia – lista leków refundowanych, obowiązujące od 1 marca 2023 r., we wskazaniach związanych z leczeniem cukrzycy w powszechnej refundacji były następujące technologie lekowe:

- inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza;
- flozyny (kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna);
- agoniści GLP-1 (dulaglutyd, semaglutyd oraz skojarzenie insuliny glargine z liksysenatydem);
- pochodne sulfonilomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd);
- biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina;
- inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna, skojarzenie metformina+sitagliptyna);
- insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej (aspart, glulizynowa, humanum, lispro);
- długodziałające analogi insuliny (skojarzenie degludec+aspart, detemir, glargina).

Na dzień 1 marca 2023 w refundacji powszechnej u pacjentów z cukrzycą dostępnych było 21 technologii lekowych, w przypadku skojarzenia insuliny glargine z liksysenatydem obwieszczenie to było wprowadzającym (pierwszorazowym).



Przeprowadzono weryfikację zawartości bazy sprawozdawczo-rozliczeniowej LEK, z której wynika, że wśród zrefundowanych technologii (w różnych mechanizmach) znalazły się:

- metformina (**MET**);
- produkty zawierające skojarzenie metformina+dapagliflozyna (**MET+DAP**);
- produkty zawierające skojarzenie metformina+empagliflozyna (**MET+EMP**);
- produkty zawierające skojarzenie metformina+rozyglitazon (**MET+ROZ**);
- produkty zawierające skojarzenie metformina+saksagliptyna (**MET+SAX**);
- produkty zawierające skojarzenie metformina+sitagliptyna (**MET+SIT**);
- produkty zawierające skojarzenie metformina+wildagliptyna (**MET+WIL**);
- gliklazyd (**GKZ**);
- glimepiryd (**GMP**);
- glipizyd (**GLP**);
- glikwidon (**GLK**);
- akarboza (**ACR**);
- empagliflozyna (**EMP**);
- dapagliflozyna (**DAP**);
- kanagliflozyna (**KAN**);
- ertugliflozyna (**ERT**);
- dulaglutyd (**DUL**);
- eksenatyd (**EXE**);
- liraglutyd (**LIR**);
- wilgagliptyna (**WIL**);
- sitagliptyna (**SIT**);
- produkty zawierające skojarzenie sitagliptyna+ertugliflozyna (**SIT+ERT**);
- saksagliptyna (**SAX**);
- produkty zawierające skojarzenie saksagliptyna+dapagliflozyna (**SAX+DAP**);
- alogliptyna (**ALO**);
- linagliptyna (**LIN**);
- pioglitazon (**PIO**);
- insuliny (**INS**).

Łącznie zidentyfikowano 28 technologii, które zostały zrefundowane w leczeniu cukrzycy u pacjentów w ramach refundacji aptecznej. Należy wskazać przy tym, że zgodnie z informacjami zawartymi w bazie dla leków refundowanych spoza obwieszczenia dopłata pacjenta wynosi 0 zł (finansowanie na podstawie zapisów, o których mowa w art. 46 ust. 8 ustawy o świadczeniach).

Tabela 7. Liczba pacjentów - baza LEK, w podziale na grupy terapeutyczne i uprawnienia dodatkowe przy realizacji

technologia	AZ	BW	CN	DN	IB	IN	IW	PO	WE	WP	X	ZK
ACR		12		1	1 855	4	2	1		2	213 986	23
ALO					1							
DAP					312				2		29 484	
DUL				6	48						11 898	
EMP		2			693	2					68 510	3
ERT					1							
EXE					17							
GKZ		65		7	9 759	20	16	5	2	10	1 111 048	171
GLK					259							
GLP					375						7 210	1
GMP	1	61	2	11	6 290	13	8	2		7	877 176	191
INS		230	464	4 543	7 289	51	10	4	1	23	1 227 616	235
KAN				1	141						12 105	
LIN					1 052				1			
LIR					134							
MET	2	303	7	1 408	17 990	120	19	20	7	50	3 940 442	840
MET+DAP					106				1			
MET+EMP					51							
MET+ROZ					1							
MET+SAX					41							
MET+SIT					191							
MET+WIL					132							
PIO					64							
SAX					147							
SAX+DAP					7							
SEM				10	71						14 364	1
SIT					399							
SIT+ERT					7							
WIL					408						1	
<b>SUMA</b>	<b>3</b>	<b>513</b>	<b>470</b>	<b>5 922</b>	<b>26 774</b>	<b>170</b>	<b>41</b>	<b>23</b>	<b>11</b>	<b>85</b>	<b>4 673 405</b>	<b>1 135</b>

**AZ** – obecni lub byli pracownicy zakładów produkujących azbest;

**BW** – pacjent posiadający uprawnienia cudzoziemca;

**CN** – pacjent posiadający uprawnienia cudzoziemca w okresie ciąży, porodu lub połogu;

**DN** – cudzoziemcy, którzy nie ukończyli 18. roku życia;

**IB** – inwalidzi wojenni, osoby represjonowane, małżonkowie tych osób, wdowy i wdowcy po poległych żołnierzach, zmarłych inwalidach wojennych lub osobach represjonowanych, żołnierze zastępczej służby wojskowej przymusowo zatrudnieni w kopalniach węgla, kamieniołomach, zakładach rud uranu i batalionach budowlanych, cywilnych niewidomych ofiar działań wojennych;

**IN** – pacjent posiadający uprawnienia zgodnie z art. 12 UoŚ;

**IW** – inwalida wojskowy;

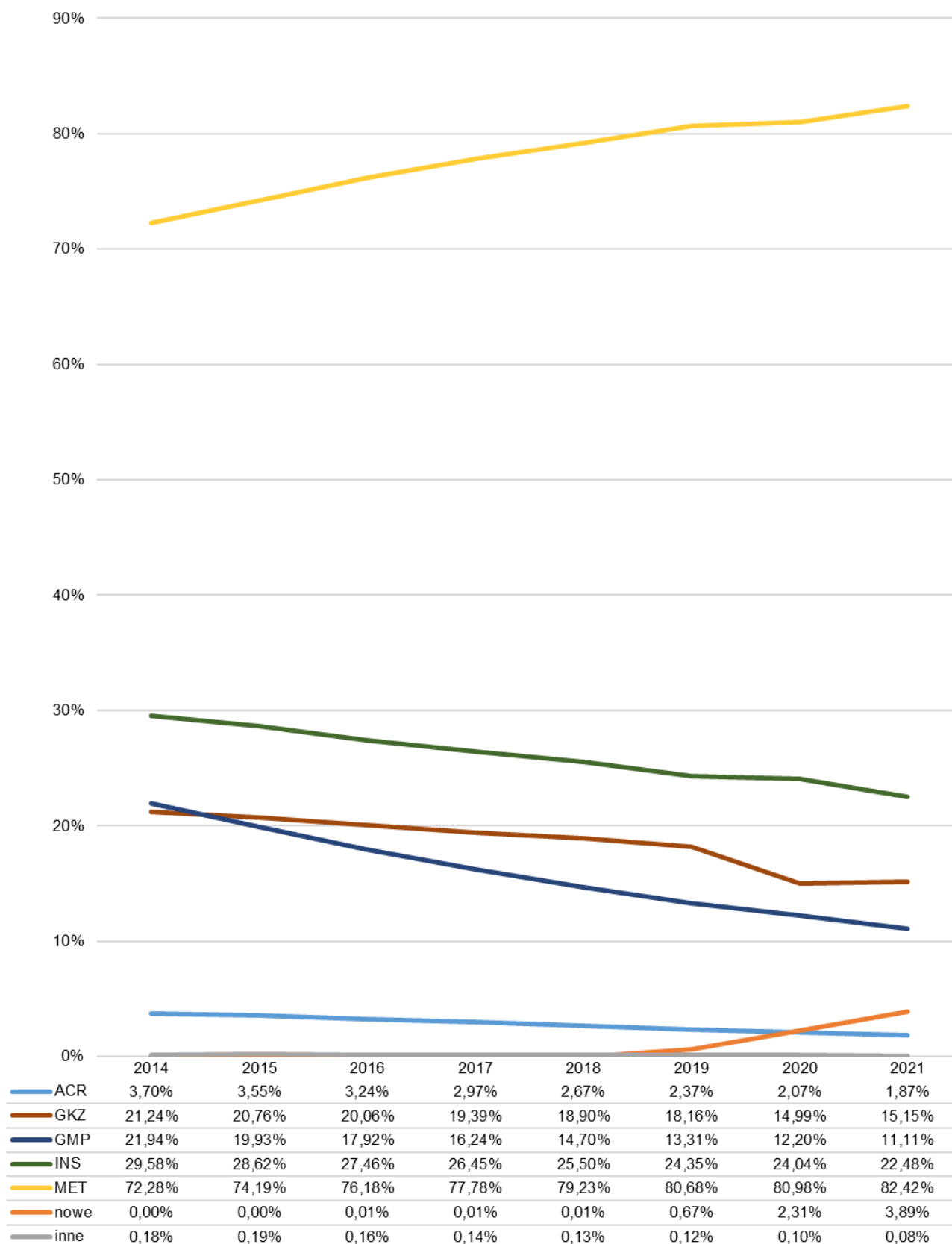
**PO** – żołnierze i pracownicy oraz weterani poszkodowani poza granicami państwa;

**WE** – poszkodowani weterani, uszczerbek 30%;

**WP** – żołnierze pełniący służbę przygotowawczą i członkowie ich rodzin, absolwenci szkół wyższych odbywających przeszkolenie wojskowe i członkowie ich rodzin, żołnierze pełniący czynną służbę wojskową, osoby odbywający zasadniczą służbę w obronie cywilnej i członkowie ich rodzin oraz żołnierze w trakcie szkoleń poligonowych i ćwiczeń wojskowych;

**X** – brak uprawnień dodatkowych;

**ZK** – Zasłużony Honorowy Dawca Krwi lub Zasłużony Dawca Przeszczepu



**ACR** – akarboza; **GKZ** – gliklazyd; **GMP** – glimepiryd; **INS** – insulina; **MET** – metformina; **nowe** – gliflozyny: kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna, agoniści GLP-1: semaglutyd, dulaglutyd; **inne** – pozostałe opcje z wymienionych

**Rysunek 1. Stosowane opcje terapeutyczne w leczeniu cukrzycy – rozpowszechnienie**

W celu właściwej interpretacji danych w tabeli z udziałami, poniżej zawarto łączną liczebność pacjentów korzystających z refundacji produktów leczniczych w ramach refundacji aptecznej w danym roku sprawozdawczym co do którego odnoszą się udziały.

**Tabela 8. Liczba pacjentów - baza LEK, w podziale na lata sprawozdawcze**

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Suma
<b>I.pts.</b>	2 077 553	2 190 399	2 299 557	2 413 045	2 524 328	2 650 625	2 788 227	2 753 263	2 885 190	<b>4 692 504</b>

Zauważalny w sposób szczególny jest rosnący udział metforminy stosowanej w leczeniu pacjentów z cukrzycą. W 2014 roku udział metforminy wynosił 72%, natomiast w roku 2021 wzrósł do 82%, co oznacza zmianę o 10 pkt% w trakcie tego okresu obserwacji. W linii trendu widoczne jest wypłaszczenie w latach 2018-2020 gdzie udział wyniósł mniej więcej 80% z łagodną tendencją wzrostową.

Drugą technologią pod względem rozpowszechnienia jest grupa insulin. Insuliny traktowano zbiorczo, do wspólnej grupy włączono insuliny długodziałające, krótko działające i inne. Trend rozpowszechnienia insulin jest malejący, co oznacza, że raczej leczenie polskich pacjentów będzie opierać się na innych technologiach niż insulinoterapia, będąca niegdyś podstawą. W roku 2014 z insulin łącznie korzystała 1/3 pacjentów ogółem, podobnie jak w przypadku metforminy w latach 2019-2020 nastąpiło wypłaszczenie linii udziałów na poziomie około 13%, w ostatnim roku sprawozdawczym (2021) udział zmalał do 22%.

Kolejną technologią z najbardziej rozpowszechnionych są pochodne sulfonilomocznika (gliklazyd, glimepiryd), których udziały były zbliżone, a następnie spadły. Udziały tych technologii w 2014 roku wyniosły mniej więcej po 22%, natomiast 7 lat później, gliklazyd osiągnął udział w wysokości 15%, glimepiryd w wysokości 11%.

Na wykresie przedstawiono udział gliflozyn oraz agonistów GLP-1 jako grupę nowych terapii w leczeniu cukrzycy, w celu prawidłowego zwizualizowania jak szybko przejmowany jest udział przez te technologie. Pomijalne udziały notowano dla lat 2014-2018, od 2019 roku nastąpił istotny wzrost, kiedy udział łączny wyniósł nieco powyżej połowy procenta. W 2021 roku udział ten wzrósł mniej więcej czterokrotnie osiągając poziom rozpowszechnienia 3,9%. W roku 2020 łączny udział nowych technologii przewyższył udział akarbozy. Zidentyfikowane pozostałe kilkanaście technologii szczegółowo przedstawiono w załącznikach, na wykresie przedstawiono je zbiorczo jako kategorię inne, z malejącym udziałem. Inne technologie w 2014 roku stanowiły 0,18% udziałów rynku, natomiast w 2021 udział ten zmniejszył się do zaledwie 0,08%.

Analiza wykazała, że mniej więcej połowa pacjentów korzysta co najmniej z dwóch technologii w danym roku sprawozdawczym. Z uwagi na cel niniejszego raportu przeanalizowano ze skojarzeń z którymi technologiami korzystają pacjenci stosujący metforminę. Ze względu na ograniczenia czasowe dane analizowano zbiorczo, nie przeprowadzono dokładnej analizy schematów terapeutycznych tych pacjentów.

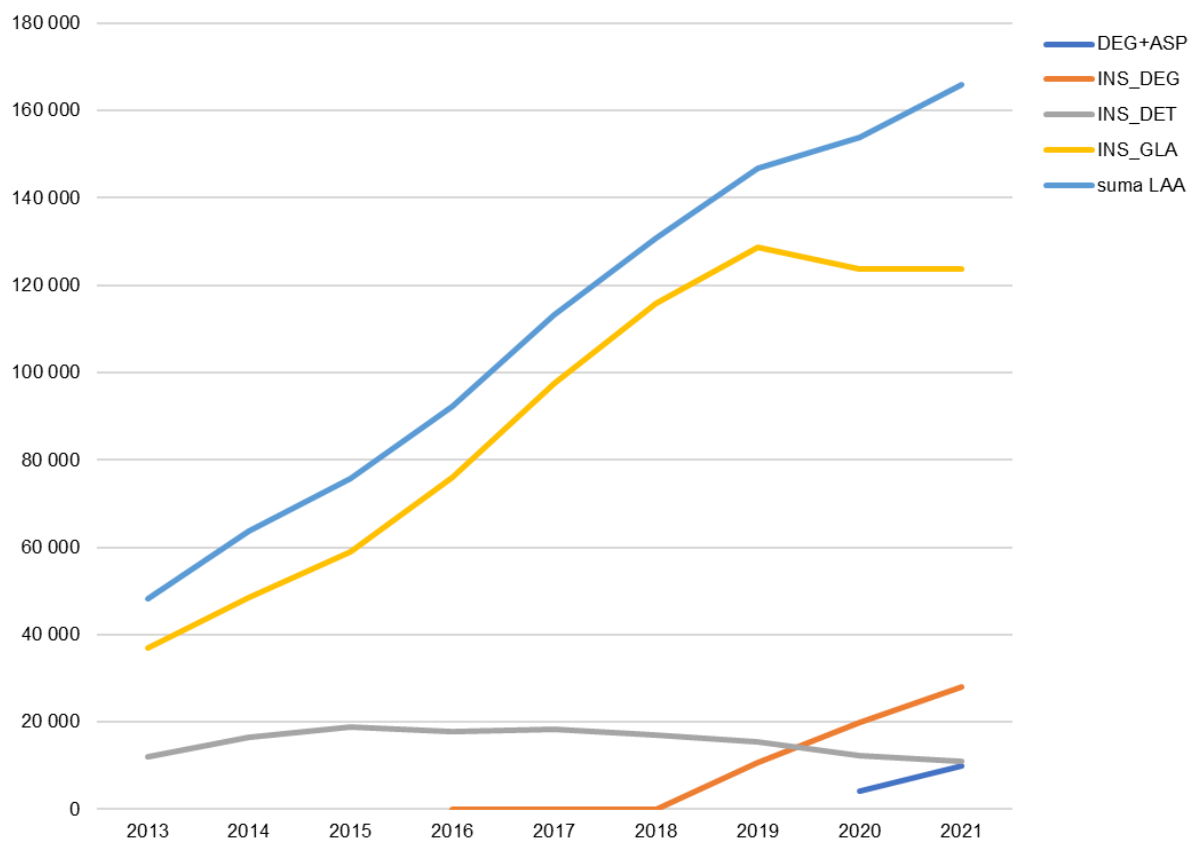
W tabeli poniżej przedstawiono dane zaczerpnięte z komunikatu LEK, w których wyróżniono liczebność pacjentów realizujących recepty na produkty lecznicze zawierające różne rodzaje insulin.

**Tabela 9. Rozpatrywane produkty analogów długodziałających insulin, w podziale na lata sprawozdawcze**

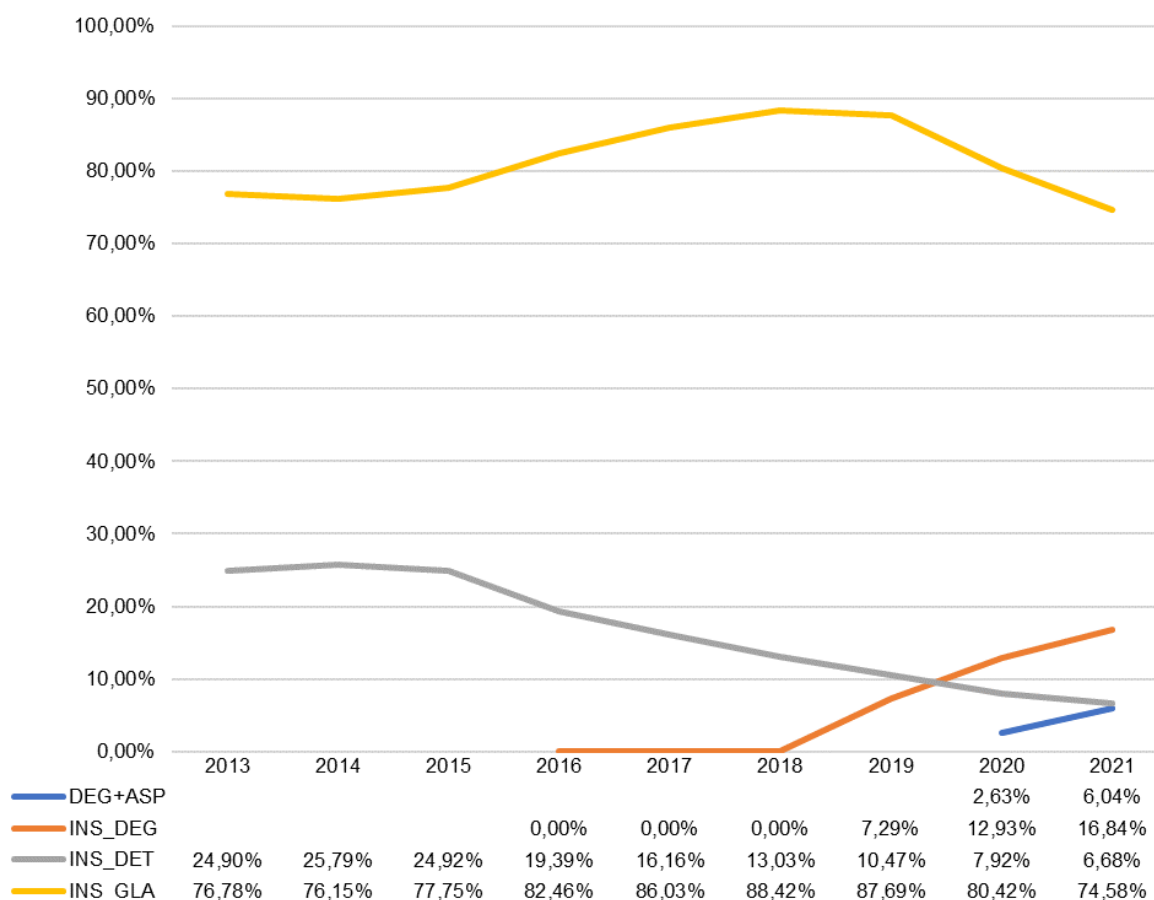
technologia	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
<b>DEG+ASP</b>								4 042	10 032
<b>INS_DEG</b>				2	2	2	10 694	19 880	27 969
<b>INS_DET</b>	11 979	16 422	18 906	17 892	18 310	17 064	15 374	12 173	11 094
<b>INS_GLA</b>	36 939	48 489	58 984	76 095	97 459	115 768	128 722	123 661	123 837
<b>suma LAA</b>	<b>48 109</b>	<b>63 676</b>	<b>75 862</b>	<b>92 279</b>	<b>113 287</b>	<b>130 930</b>	<b>146 784</b>	<b>153 775</b>	<b>166 047</b>
<b>suma INS</b>	635 839	647 963	658 118	662 599	667 689	675 985	678 985	661 925	648 622

**DEG+ASP** – insulinum degludecum + insulinum aspartum, produkt złożony; **INS\_DEG** – insulinum degludecum; **INS\_DET** – insulinum detemirum; **INS\_GLA** – insulinum glarginum, **suma LAA** – łączna liczba pacjentów realizująca recepty na produkty zawierające długodziałające analogi insulin; **suma INS** – łączna liczba pacjentów realizująca recepty na produkty zawierające insuliny

W ostatnim w pełni sprawozdanym roku – 2021 – odnotowano, że łącznie ponad 166 tys. pacjentów korzystało z refundacji produktów zawierających długodziałające analogi insulin. Była to najwyższa jak dotąd odnotowana liczebność tej populacji. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na dynamikę udziałów LAA, w 2013 roku takie produkty stanowiły niecałe 8% rynku insulin, w 2021 roku udział wzrósł ponad trzykrotnie – 25,60%.



Rysunek 2. Rynek analogów długodziałających insulin – liczba pacjentów



Rysunek 3. Udziały poszczególnych analogów długodziałających wśród populacji stosującej LAA

### 3.3.4. Wielkość refundacji

Baza danych obejmuje informacje dotyczące wszystkich pacjentów, u których zrealizowano receptę na refundowane produkty lecznicze. Przedstawiono rzeczywistą kwotę refundacji poniesionej przez płatnika, która w odniesieniu do produktów leczniczych jest rozumiana jako cena hurtowa brutto.

**Tabela 10. Wydatki NFZ na refundację produktów leczniczych stosowanych w leczeniu cukrzycy [mln zł]**

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Suma
<b>ACR</b>									
<b>I.pts.</b>	81 046	81 611	78 280	74 874	70 882	66 189	56 882	54 091	<b>192 741</b>
<b>wartość</b>	18,29	17,63	16,66	15,69	14,65	12,11	11,25	12,75	<b>119,03</b>
<b>ref.</b>	9,75	9,57	9,34	8,92	8,55	8,00	7,75	8,62	<b>70,50</b>
<b>GKZ</b>									
<b>I.pts.</b>	465 240	477 298	483 958	489 524	500 961	506 302	412 605	437 143	<b>1 045 455</b>
<b>wartość</b>	80,27	85,45	87,86	89,85	121,13	104,45	89,82	90,94	<b>749,79</b>
<b>ref.</b>	18,07	19,30	20,14	20,62	70,11	68,01	60,52	61,46	<b>338,24</b>
<b>GMP</b>									
<b>I.pts.</b>	480 595	458 275	432 421	409 989	389 514	371 015	335 962	320 402	<b>797 221</b>
<b>wartość</b>	62,43	60,18	56,00	53,84	64,49	65,08	62,70	58,44	<b>483,17</b>
<b>ref.</b>	32,26	31,12	29,37	28,17	46,22	48,47	46,69	44,26	<b>306,55</b>
<b>INS</b>									
<b>I.pts.</b>	647 963	658 118	662 599	667 689	675 985	678 985	661 925	648 622	<b>1 169 300</b>
<b>wartość</b>	754,11	778,49	779,09	963,51	1000,34	1015,68	1026,67	974,63	<b>7 292,53</b>
<b>ref.</b>	615,68	631,23	628,74	832,83	871,69	890,95	888,94	841,41	<b>6 201,47</b>
<b>MET</b>									
<b>I.pts.</b>	1 583 180	1 706 122	1 838 307	1 963 331	2 100 177	2 249 437	2 229 566	2 377 888	<b>3 824 456</b>
<b>wartość</b>	203,21	222,02	253,31	307,73	337,43	359,26	386,35	405,47	<b>2 474,77</b>
<b>ref.</b>	107,38	123,15	152,05	212,90	232,90	252,81	271,11	282,36	<b>1 634,65</b>
<b>nowe</b>									
<b>I.pts.</b>	38	68	122	202	233	18 514	60 780	105 050	<b>127 001</b>
<b>wartość</b>	0,04	0,08	0,13	0,25	0,32	6,30	75,47	150,92	<b>233,52</b>
<b>ref.</b>	0,04	0,08	0,13	0,25	0,32	4,46	52,00	103,45	<b>160,73</b>
<b>inne</b>									
<b>I.pts.</b>	3 927	4 206	3 779	3 460	3 291	3 144	2 757	2 368	<b>8 776</b>
<b>wartość</b>	1,08	1,30	1,57	1,72	1,84	1,94	1,98	1,81	<b>13,23</b>
<b>ref.</b>	0,82	1,04	1,34	1,51	1,72	1,84	1,89	1,72	<b>11,87</b>
<b>Suma</b>									
<b>I.pts.</b>	<b>2 190 399</b>	<b>2 299 557</b>	<b>2 413 045</b>	<b>2 524 328</b>	<b>2 650 625</b>	<b>2 788 227</b>	<b>2 753 263</b>	<b>2 885 190</b>	<b>4 526 147</b>
<b>wartość</b>	<b>1 119,42</b>	<b>1 165,15</b>	<b>1 194,63</b>	<b>1 432,58</b>	<b>1 540,20</b>	<b>1 564,82</b>	<b>1 654,25</b>	<b>1 694,97</b>	<b>11 366,03</b>
<b>ref.</b>	<b>784,00</b>	<b>815,48</b>	<b>841,10</b>	<b>1 105,20</b>	<b>1 231,51</b>	<b>1 274,54</b>	<b>1 328,90</b>	<b>1 343,28</b>	<b>8 724,02</b>

Najwyższa średnia została oszacowana dla insulin, gdzie obciążenie budżetu w przeliczeniu na pacjenta wyniosło 5 303,58 zł. Refundacja nowych technologii wiązała się ze średnim wydatkiem na pacjenta w wysokości 1 265,58 zł. Ogółem leczenie 4,5 mln pacjentów z cukrzycą, produktami leczniczymi dostępnymi w aptekach ogólnodostępnych i refundowanych we wskazaniach związanych z leczeniem cukrzycy wiązało się z wydatkami na refundację w łącznej kwocie 8,7 mld zł oraz dopłatą po stronie pacjentów w wysokości 2,6 mld zł, średnia kwota refundacji wyniosła 1 927,47 zł.

### 3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia przekazania materiałów do Agencji wpłynęła opinia od prof. Doroty Zozulińskiej-Ziółkiewicz, Prezes Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego oraz dr hab. Mariusza Dąbrowskiego KW w dz. diabetologii. W swojej opinii eksperci wskazali liczebność populacji w podziale na pacjentów dorosłych oraz dzieci.

**Tabela 11. Szacunki prof. Doroty Zozulińskiej-Ziółkiewicz dot. populacji**

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
<p>cukrzyca typu 1 u dorosłych; cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c <math>\geq</math>8%</p> <p>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</p>	<b>prof. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz</b>			
	~160 tys.; Insulinę stosuje ok. 600 tys. pacjentów z cukrzycą typu 2, odsetek dla wskazania ~20%	Nie ma rejestru W Wielkopolsce ~220 zachorowań na cukrzycę typu 1 rocznie	~30%	Osoby z cukrzycą typu 1 miały już przed 2023 rokiem refundację i to jest źródło informacji Dane są szacunkami własnymi
	<b>dr hab. Mariusz Dąbrowski</b>			
	ok. 140 tys. 70 tys. (ok. 700 tys. osób z cukrzycą t. 2 jest leczonych insuliną)	Zapadalność ok. 15 nowych przypadków na 100 tys. na rok (łącznie ok. 4 000 zachorowań) ok. 65 tys. nowych zachorowań na cukrzycę typu 2	40-60% w DMt1 15-20% z 70 tys.	Dane są szacunkami własnymi na podstawie badań epidemiologicznych Dane szacunkowe na podstawie liczby nowych zachorowań na Podkarpaciu oraz danych GUS i MZ
<p>cukrzyca typu 1 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży; cukrzyca typu 2 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c <math>\geq</math>8%</p> <p>cukrzyca 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 cukrzyca u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży o znanej przyczynie</p>	<b>prof. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz</b>			
	Populacja do 18. roku życia ~16 tys. Cukrzyca typu 2 wymagająca insulinoterapii u dzieci i młodzieży wg mojej wiedzy <200	Nowe przypadki cukrzycy typu 1 w Polsce u dzieci w wieku 0-14 lat ~1 700 chłopcy ~1 600 dziewczynki	W Polsce ~80% dzieci leczonych jest przy użyciu osobistej pompy insulinowej stąd szacowany odsetek ~5%	Jarosz-Chobot P., Polańska J., Szadkowska A. i wsp.: Rapid increase in the incidence of type 1 diabetes in Polish children from 1989 to 2004, and predictions for 2010 to 2025. Diabetologia 2011; 54: 508-515
	<b>dr hab. Mariusz Dąbrowski</b>			
	ok. 50 tys. Liczba trudna do oszacowania (w tym wieku dominuje cukrzyca typu 1 ewentualnie monogenowa), ale w cukrzycy typu 2 u dzieci i młodzieży insulina stosowana jest bardzo rzadko	Zapadalność ok. 20 nowych przypadków na 100 tys. na rok (łącznie ok. 2000 zachorowań) Kilkadziesiąt przypadków w całym kraju.	25-40% (?)	Dane są szacunkami własnymi na podstawie badań epidemiologicznych Dane szacunkowe na podstawie liczby nowych zachorowań na Podkarpaciu oraz danych GUS i MZ

Należy wskazać, że szacunki pokrywają się z danymi z baz sprawozdawczo-rozliczeniowych prowadzonych przez NFZ. Około 600 tys. pacjentów rocznie stosuje insulinoterapię, należy jednak wskazać, że rynek LAA rozwija się znacząco i może być trudne przeprowadzenie wiarygodnych prognoz.

### 3.4. Rekomendowane/stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 13 kwietnia 2023 roku przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w leczeniu cukrzycy typu 1 i typu 2. W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dokonano przeszukania wolno tekstowego w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD): <https://www.ptdiab.pl/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>;
- The Canadian Diabetes Association (CDA): <https://guidelines.diabetes.ca/cpg/>;
- The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP): <https://www.racgp.org.au/>;
- American Diabetes Association (ADA): <https://diabetes.org/>;
- American Association of Clinical Endocrinologists (AACE): <https://www.aace.com/>;
- The Central European Diabetes Association (CEDA): <https://ceda-diabetes.eu/>;
- European Association for the Study of Diabetes (EASD): <https://www.easd.org/>;
- International Diabetes Federation (IDF): <https://www.idf.org/>;
- World Health Organization (WHO): <https://www.who.int/>.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie w bazie MEDLINE (przez PubMed) oraz przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: diabetes, guidelines, consensus, recommendations. Wyszukiwanie ograniczono do ostatnich 5 lat.

Poniżej opisano 10 wybranych rekomendacji dotyczących leczenia cukrzycy insulinoterapią (pominięto m.in. dokumenty pochodzące z Japonii, Brazylii, Indii) oraz celów terapeutycznych związanych ze stężeniem hemoglobiny glikowanej, w odpowiedzi na dodatkową prośbę znajdującą się w zleceniu Ministra Zdrowia. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dotyczące insulinoterapii**

Organizacja rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
PTD 2023 (Polska)	<p><b>Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2023 Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego</b></p> <p><u>Rozpoznanie cukrzycy</u> Aby rozpoznać cukrzycę, pacjent musi spełniać jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• objawy hiperglikemii i glikemia przygodna <math>\geq 200</math> mg/dl (<math>\geq 11,1</math> mmol/l);</li> <li>• dwukrotnie glikemia na czczo <math>\geq 126</math> mg/dl (<math>\geq 7,0</math> mmol/l);</li> <li>• glikemia w 120. minucie OGTT <math>\geq 200</math> mg/dl (<math>\geq 11,1</math> mmol/l);</li> <li>• wartość HbA1c <math>\geq 6,5\%</math> (<math>\geq 48</math> mmol/mol)</li> </ul> <p><u>Cel terapeutyczny</u> U pacjentów z cukrzycą należy dążyć do kontroli glikemicznej objawiającej się wartością HbA1c <math>\leq 7,0\%</math> (53 mmol/mol). [A].</p> <p><u>Insulinoterapia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>U osób z cukrzycą typu 1 insulinoterapia jest jedynym sposobem leczenia. Rekomendowany model stanowi intensywna insulinoterapia realizowana za pomocą wstrzykiwaczy typu pen lub osobistej pompy insulinowej.</b> [A]</li> <li>• <b>U osób z cukrzycą typu 1 i typu 2 preferowane są analogi insuliny ze względu na mniejsze ryzyko hipoglikemii.</b> [A]</li> <li>• Cukrzyca typu 2 ma charakter progresywny. Narastanie zaburzeń patofizjologicznych leżących u jej podłoża, szczególnie defektu komórki <math>\beta</math>, powoduje konieczność stopniowej intensyfikacji leczenia, w tym rozpoczęcia insulinoterapii. [B]</li> </ul>



Organizacja rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Używanie systemu ciągłego monitorowania glukozy w czasie rzeczywistym (rtCGM, ang. real-time continuous glucose monitoring) lub metodą skanowania (isCGM, ang. intermittently scanned Continuous Glucose Monitoring; I/FGM – ang. Flash Glucose Monitoring) poprawia skuteczność i bezpieczeństwo terapii insuliną. [B]</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><b>A:</b> Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dowody z właściwie przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej</li> <li>- dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych</li> </ul> <p>Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine uniwersytetu w Oksfordzie</p> <p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloośrodkowej próby klinicznej</li> <li>- dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych</li> </ul> <p><b>B:</b> Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru</li> <li>- dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych</li> </ul> <p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case-control)</p>
NICE 2015/ 2022 cukrzyca typu 2. (Wielka Brytania)	<p><b>Diagnostyka i leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych</b></p> <p><u>Cele terapeutyczne</u></p> <p>1.6.5 Omów i uzgodnij indywidualny docelowy poziom HbA1c z dorosłym pacjentem z cukrzycą typu 2 (patrz zalecenia 1.6.6 do 1.6.10). Zachęć pacjenta do uzyskania celu terapeutycznego i utrzymania go, jeśli nie występują działania nieżądane (hipoglikemia) lub wysiłek związany z uzyskaniem celu nie wpływa negatywnie na jakość życia. (...)</p> <p>1.6.6 Zaoferuj dorosłemu pacjentowi z cukrzycą typu 2 porady z zakresu modyfikacji stylu życia i leczenia, aby wesprzeć uzyskanie i utrzymanie celów terapeutycznych związanych z HbA1c (szczegóły w sekcjach dotyczących porady dietetycznej, operacji bariatrycznej i wyboru schematu leczenia). (...)</p> <p>1.6.7 U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy prowadzą odpowiedni styl życia i przestrzegają diety lub połączenie stylu życia, diety i terapii jednolekowej nie wiąże się z występowaniem hipoglikemii, należy dążyć do uzyskania wartości <b>HbA1c wynoszącej 48 mmol/mol (6,5%)</b>. U pacjentów, u których występuje <b>hipoglikemia, właściwą wartością docelową dla HbA1c będzie 53 mmol/mol (7,0%)</b>.</p> <p>1.6.8 U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których stężenia HbA1c nie są właściwie kontrolowane terapią jednolekową i wynoszą 58 mmol/mol (7.5%) lub więcej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przypomnij zalecenia dotyczące diety, stylu życia, przestrzegania prawidłowego zażywania leków,</li> <li>• ustal z pacjentem cel terapeutyczny związany z uzyskaniem stężenia HbA1c 53 mmol/mol (7.0%) oraz</li> <li>• zintensyfikuj leczenie.</li> </ul> <p>1.6.9 Rozważ złagodzenie celu terapeutycznego związanego z HbA1c w szczególnych przypadkach dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 u pacjentów w wieku podeszłym lub osłabionych, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• istnieje niskie prawdopodobieństwo uzyskania długoterminowych korzyści, np. u pacjentów z krótką spodziewaną długością życia,</li> <li>• ścisła kontrola stężenia glukozy we krwi narażałaby ich na wystąpienie hipoglikemii, np. jeśli występują u nich omdlenia, mają obniżoną świadomość hipoglikemii lub prowadzą pojazdy/ maszyny w ramach aktywności zawodowej,</li> <li>• intensywne leczenie nie byłoby właściwe, np. z uwagi na choroby współistniejące.</li> </ul> <p>1.6.10 Jeżeli dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 uzyskują wartości HbA1c niższe niż ustalone jako docelowe i nie doświadczają hipoglikemii zachęcaj ich do utrzymania tych wartości. Pamiętaj, że przyczyną niskich wartości HbA1c może być pogorszenie czynności nerek lub nagła utrata masy ciała.</p> <p><u>Terapia oparta na insulinie</u></p> <p>1.7.25. U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 rozpoczynających terapię insuliną, dalej stosuj metforminę u pacjentów, którzy nie mają przeciwwskazań lub nietolerancji. Zrewiduj dalszą konieczność stosowania innych terapii obniżających stężenie glukozy.</p> <p>1.7.26. Terapię insuliną u pacjentów z cukrzycą typu 2 u dorosłych pacjentów należy rozpocząć od jednego z poniższych schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulina NPH (neutral protamine Hagedorn) podawana raz lub dwa razy na dobę w zależności od potrzeb</li> <li>• Insulina NPH i krótko działająca insulina (zwłaszcza, gdy HbA1c pacjenta wynosi 75 mmol/mol [9%] lub więcej) podawane osobno lub jako przygotowana wcześniej mieszanka insulin</li> </ul>

Organizacja rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Jako alternatywę dla insuliny NPH rozważ insulinę detemir lub insulinę glarginę, jeśli:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>pacjent potrzebuje pomocy opiekuna lub profesjonalisty medycznego w podawaniu insuliny, a stosowanie insuliny detemir lub glargine spowoduje zmniejszenie częstotliwości wstrzyknięć z dwóch razy na dobę do jednego razu na dobę, lub</b></li> <li>- <b>nawracające epizody objawowej hipoglikemii ograniczają styl życia pacjenta lub</b></li> <li>- <b>pacjent będzie potrzebował insuliny NPH podawanej dwa razy dziennie w skojarzeniu z doustnymi lekami obniżającymi poziom glukozy.</b></li> </ul> </li> <li>• Rozważ przygotowane wcześniej mieszanki zawierające krótko działające analogi insuliny raczej niż mieszanki zawierające krótko działające ludzkie insuliny, jeśli: <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjent preferuje wstrzyknięcia insuliny bezpośrednio przed posiłkami lub</li> <li>- hipoglikemia jest problemem lub</li> <li>- stężenia glukozy we krwi wzrastają znacząco po posiłkach.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>1.7.27 Rozważ zmianę insuliny NPH na insulinę detemir lub insulinę glarginę u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>którzy nie uzyskują zaplanowanego stężenia HbA1c z powodu znaczącej hipoglikemii, lub</b></li> <li>• <b>którzy doświadczają znaczącej hipoglikemii podczas stosowania insuliny NPH niezależnie od uzyskiwanego stężenia HbA1c, lub</b></li> <li>• <b>nie są w stanie korzystać z urządzenia do podawania insuliny NPH, ale mogliby bezpiecznie i dokładnie dawkować insulinę, gdyby zapisano im insulinę długodziałającą, lub</b></li> <li>• <b>którzy potrzebują pomocy opiekuna lub profesjonalisty medycznego do podawania insuliny i u których zmiana na długodziałający analog insuliny zmniejszyłaby liczbę dziennych iniekcji. (...)</b></li> </ul> <p>1.7.28 Monitoruj dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących bazowe schematy insuliny (insulina NPH, detemir lub glargina) pod kątem potrzeby stosowania krótko działającej insuliny przed posiłkami.</p> <p>1.7.29 Monitoruj dorosłych pacjentów stosujących mieszanki insulin pod kątem potrzeby stosowania krótko działających insulin przed posiłkami lub zmiany na schematy insulina bazowa- bolus w oparciu o insulinę NPH, detemir lub glarginę, jeśli stężenie glukozy we krwi pozostaje nieodpowiednie.</p> <p><u>Poziom dowodów, siła rekomendacji:</u> Nie podano</p>
<p><b>NICE 2015/ 2022 cukrzyca typu 1. (Wielka Brytania)</b></p>	<p><b>Diagnostyka i leczenie cukrzycy typu 1 u osób dorosłych</b></p> <p><u>Cele leczenia cukrzycy</u></p> <p>1.6.6 Należy wspierać dorosłych pacjentów z cukrzycą, aby uzyskali docelową wartość HbA1c wynoszącą 48 mmol/mol (6.5%) lub niższą celu uniknięcia długotrwałych powikłań naczyniowych.</p> <p>1.6.7 Należy ustalić wartości docelowe HbA1c indywidualnie z każdym pacjentem dorosłym z cukrzycą typu 1, biorąc pod uwagę czynniki takie jak codzienna aktywność, prawdopodobieństwo powikłań, choroby współistniejące, wykonywany zawód, hipoglikemia w wywiadzie.</p> <p>1.6.8 Należy się upewnić, że docelowe wartości HbA1c nie będą związane z hipoglikemią u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1.</p> <p><u>Długodziałające analogi insuliny</u></p> <p>1.7.3 U pacjentów dorosłych z cukrzycą typu 1 należy zaproponować insulinę detemir podawaną dwa razy na dobę jako insulinę bazową.</p> <p>1.7.4 Jako alternatywę dla bazowej terapii insuliną detemir podawanej dwa razy na dobę należy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schemat insuliny stosowany przez pacjenta dotychczas, jeśli spełnia cele terapeutyczne (stężenie HbA1c, minimalizowanie hipoglikemii),</li> <li>• insulinę glarginę (100 units/ml) podawaną raz na dobę, jeżeli insulina detemir jest źle tolerowana lub pacjent ma silną preferencję do stosowania wstrzyknięć insuliny bazowej raz na dobę,</li> <li>• <b>insulinę degludec (100 units/ml) podawaną raz na dobę, jeżeli istnieją obawy wystąpienia nocnej hipoglikemii</b></li> <li>• <b>ultradługo działającą insulinę, np. degludec (100 units/ml) podawaną raz na dobę u pacjentów wymagających pomocy opiekuna lub profesjonalisty medycznego w wykonywaniu wstrzyknięć.</b></li> </ul> <p>Istnieje ryzyko poważnego uszczerbku na zdrowiu lub śmierci z powodu niewłaściwego odstawienia insuliny podawanej za pomocą penów.</p> <p>1.7.5 W przypadku rozpoczęcia terapii insuliną, dla której istnieją leki biopodobne, należy użyć produkt o najniższym koszcie.</p> <p>1.7.8 Zmianę bazowego schematu u osób dorosłych z cukrzycą typu 1 można rozważyć wyłącznie wówczas, gdy schematy zalecane w punktach 1.7.3. i 1.7.4. nie spełniają wyznaczonych celów terapeutycznych.</p>

Organizacja rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
	<p>Przy wyborze schematu alternatywnego insulinoterapii należy wziąć pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preferencje pacjenta</li> <li>• choroby współistniejące</li> <li>• ryzyko hipoglikemii i kwasicy ketonowej</li> <li>• kwestie związane z przestrzeganiem zaleceniem odnośnie do właściwego stosowania</li> <li>• koszty nabycia leku.</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów, siła rekomendacji:</u> Nie podano</p>
<p><b>AACE 2022</b> <b>(Stany Zjednoczone)</b></p>	<p><b>Wytyczne Amerykańskiego Stowarzyszenia ds. Praktyki Klinicznej w Endokrynologii Klinicznej (American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice): Kompleksowa opieka w cukrzycy</b></p> <p><u>Cele terapeutyczne u pacjentów niebędących w ciąży</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• R 2.1.1 Zalecane dla większości pacjentów niebędących w ciąży stężenie HbA1c wynosi <math>\leq 6.5\%</math>, jeżeli może być ono uzyskane w bezpieczny dla pacjenta sposób. Aby uzyskać docelową wartość A1c, FPG powinno wynosić <math>&lt;110</math> mg/dL, a PPG (ang. the 2-h postprandial glucose) <math>&lt;140</math> mg/dL. Cele terapeutyczne związane z glukozą powinny być zindywidualizowane biorąc pod uwagę oczekiwaną długość życia, długość choroby, powikłania mikro- i makronaczyniowe, ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, choroby współistniejące, ryzyko wystąpienia hipoglikemii oraz status psychologiczno-kognitywny pacjenta. [A; BEL 1]</li> <li>• R 2.1.2 Mniej restrykcyjne cele glikemiczne (HbA1C 7% - 8%) powinny być ustalone dla pacjentów z ostrą hipoglikemią w wywiadzie, brakiem świadomości hipoglikemii, ograniczonym oczekiwanym czasem życia, zaawansowaną chorobą nerek, zaawansowanymi chorobami współistniejącymi lub długotrwałą cukrzycą, w trakcie której trudno było uzyskać cele glikemiczne pomimo podejmowanych wysiłków, tak długo, dopóki u pacjenta nie występują objawy hiperglikemii. [A; BEL 1].</li> </ul> <p><u>Osiąganie celów terapeutycznych w cukrzycy typu 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• R 12.2.11 Większość pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy wymagają intensyfikacji leczenia antyhiperglikemicznego z wykorzystaniem analogu receptora GLP-1 lub insuliny, powinna najpierw otrzymać analog receptora GLP-1. Jeżeli dalsza intensyfikacja leczenia jest wymagana, można pacjentowi przepisać bazową insulinę lub zmienić terapię na mieszanę o stałym składzie insuliny bazowej i analogu receptora GLP-1 (np. insulina glargina i l-ksytenatyd lub insulina degludec i liraglutyd). [A; BEL 1]</li> <li>• R 12.2.12 Insulina powinna być przepisywana pacjentom z cukrzycą typu 2, gdy nieinsulinowa terapia antyhiperglikemiczna jest niewystarczająca w kontrolowaniu glikemii lub gdy pacjenci mają objawową hiperglikemię. [A; BEL 1]</li> <li>• R 12.2.13 Długodziałającymi analogami insuliny, które są rekomendowane jako terapia pierwszego wyboru u pacjentów z cukrzycą typu 2 są insulina glargina (U100 lub U300), degludec (U100 lub U200) lub detemir. W niektórych badaniach wyżej wskazane analogi insuliny powodowały mniej hipoglikemii niż insulina NPH. Z kolei insuliny glargine U300 i degludec powodowały mniej hipoglikemii niż detemir. [A; BEL 1]</li> </ul> <p><u>Osiąganie celów terapeutycznych w cukrzycy typu 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• R 13.1 Insulina musi być stosowana w terapii wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 1. [A; BEL 1]</li> <li>• R 13.2 U większości pacjentów z cukrzycą typu 1 zaleca się schematy zastępujące fizjologiczny sposób wydzielania insuliny, składające się z insuliny bazowej oraz prandialnej (związanej z posiłkiem lub w bolusie). [A; BEL 1]</li> <li>• R 13.5 Idealny schemat insulinoterapii powinien być spersonalizowany do indywidualnych potrzeb pacjenta i jego celów glikemicznych, dzięki czemu lepiej oddaje fizjologiczny sposób wydzielania insuliny, co w konsekwencji pozwala utrzymać normoglikemię, chroni przed progresją i powikłaniami cukrzycy, a jednocześnie minimalizuje ryzyko hipoglikemii i zapewnia elastyczność w różnych sytuacjach życiowych takich jak: wysiłek fizyczny, sen, poważne choroby, stres. [A; BEL 1]</li> <li>• R 13.6 U większości pacjentów z cukrzycą typu 1 schemat insulinoterapii powinien zawierać analog insuliny oraz jeden z poniższych sposobów podawania: <ul style="list-style-type: none"> <li>• a. wielokrotnie dzienne wstrzyknięcia, na które zwykle składają się 1-2 dzienne podania podskórne insuliny bazowej (powstrzymanie ketogenezy, glukoneogenezy, kontrola glikemii pomiędzy posiłkami i w nocy) oraz podskórne wstrzyknięcia insuliny prandialnej przed każdym posiłkiem (kontrola wzrostu glikemii związanej z posiłkiem) (...) [A; BEL 1]</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Siła rekomendacji:</u> A: bardzo silna</p> <p><u>Poziom dowodów:</u> BEL-1 – najwyższy poziom dowodów (ang. best evidence level) - 1: dowody pochodzące z randomizowanych badań klinicznych lub z metaanaliz badań klinicznych.</p>

Organizacja rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
<p><b>RACG 2022 (Australia)</b></p>	<p><b>Leczenie cukrzycy typu 2</b></p> <p><u>Cele terapeutyczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Właściwym celem terapeutycznym dla dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 niebędących w ciąży jest HbA1c &lt;7% (53 mmol/mol). [A]</li> <li>• Mniej restrykcyjne cele glikemiczne (HbA1c &lt;8% [64 mmol/mol]) mogą być odpowiednie dla pacjentów z ostrą hipoglikemią w wywiadzie, ograniczoną oczekiwaną długością życia, zaawansowanymi powikłaniami mikro- i makronaczyniowymi, ciężkimi chorobami współistniejącymi lub długo trwającą cukrzycą, jeśli cele terapeutyczne były trudne do uzyskania pomimo samoświadomości pacjenta, monitorowania stężenia glukozy we krwi i skutecznego dawkowania wielolekowych schematów obniżających poziom glukozy, włączając insulinę.</li> </ul> <p><u>Leki hipoglikemizujące u nowo zdiagnozowanych pacjentów z cukrzycą typu 2.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z zaburzeniami metabolicznymi (np. hipoglikemia, ketoza lub niezamierzona utrata masy ciała) powinni otrzymywać insulinę w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą, aby skorygować względną niedobór insuliny. [D, konsensus]</li> </ul> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><b>A:</b> Można zaufać dowodom naukowym, najmocniejszy dowód był z poziomu 1.</p> <p><b>D:</b> Dowody są słabe i należy je traktować z ostrożnością, najmocniejszy dowód był z poziomu 4 lub stanowi konsensus ekspertów</p>
<p><b>DCCPGEC 2018 cele glikemiczne (Kanada)</b></p>	<p><b>Cele kontroli glikemicznej</b></p> <p><u>Docelowe wartości glikemiczne</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Docelowe wartości glukozy powinny być ustalone indywidualnie [stopień D, konsensus].</li> <li>2. U większości osób z cukrzycą typu 1 lub typu 2 wartość docelowa wartości HbA1c powinna wynosić <math>\leq 7,0\%</math>, aby obniżyć ryzyko m kroangiopatii [A, 1A] oraz przy uzyskaniu tego celu na początkowym etapie choroby, aby obniżyć ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych [B, 3].</li> <li>3. U pacjentów z cukrzycą typu 2 celem terapeutycznym może być uzyskanie wartości HbA1c <math>\leq 6,5\%</math> aby obniżyć ryzyko przewlekłej choroby nerek [A, 1] i retinopatii [A, 1A], pod warunkiem, że ryzyko wystąpienia hipoglikemii jest niskie oraz w zależności od klasy stosowanych leków przeciwhiperglikemicznych i charakterystyki pacjenta [D, konsensus].</li> <li>4. Wyższą wartość docelową HbA1C można rozważyć u osób z cukrzycą, w celu uniknięcia hipoglikemii i zbyt intensywnego leczenia w poniższych przypadkach [D, konsensus dla wszystkich poniższych przypadków]:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a. funkcjonalna zależność: 7,1–8,0%</li> <li>b. Nawracająca ciężka hipoglikemia w wywiadzie, zwłaszcza jeśli towarzyszy jej nieświadomość hipoglikemii: 7,1–8,5%</li> <li>c. Ograniczona oczekiwana długość życia: 7,1–8,5%</li> <li>d. Słabe osoby starsze i/lub z demencją: 7,1–8,5%</li> <li>e. Koniec życia: pomiar HbA1c nie jest zalecany. Należy unikać objawowej hiperglikemii i każdej hipoglikemii.</li> </ol> </li> <li>5. Aby osiągnąć HbA1C <math>\leq 7,0\%</math>, osoby z cukrzycą powinny dążyć do:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a. stężenia glukozy na czczo (FPG) lub stężenia glukozy przed posiłkiem między 4,0 a 7,0 mmol/l, a stężenia glukozy poposiłkowego (2 godziny po posiłku) 5,0–10,0 mmol/l [B, poziom 2 dla cukrzycy typu 1 i 2].</li> <li>b. Jeśli nie można osiągnąć docelowej wartości HbA1C <math>\leq 7,0\%</math> przy docelowej wartości stężenia glukozy na czczo wynoszącej 4,0–7,0 mmol/l i docelowej wartości stężenia glukozy po posiłku wynoszącej 5,0–10,0 mmol/l, można rozważyć obniżenie docelowej wartości stężenia glukozy na czczo 4,0–5,5 mmol/l i/lub obniżenie docelowej wartości stężenia glukozy po posiłku do 5,0–8,0 mmol/l, ale należy rozważyć ryzyko hipoglikemii [D, 4 dla docelowych wartości FPG w cukrzycy typu 2; D, konsensus dotyczący docelowych wartości FPG dla cukrzycy typu 1; D, 4 dla celu PPG dla cukrzycy typu 2; Stopień D, Konsensus dotyczący celu PPG dla cukrzycy typu 1].</li> </ol> </li> </ol> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><b>A.</b> Można traktować dowody jako praktyczne wskazówki, najmocniejszy dowód był z poziomu 1</p> <p><b>B.</b> Można traktować dowody jako praktyczne wskazówki w większości sytuacji, najmocniejszy dowód był z poziomu 2</p> <p><b>D.</b> Dowody są słabe i należy je traktować z ostrożnością, najmocniejszy dowód był z poziomu 4 lub stanowi konsensus ekspertów</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>1A</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Przegląd systematyczny lub metaanaliza wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych</li> <li>b) Kompleksowe poszukiwanie dowodów</li> <li>c) Autorzy unikali błędów selekcji przy wyborze włączonych publikacji</li> <li>d) Autorzy ocenili każdy artykuł pod kątem ważności</li> <li>e) Badanie raportuje jasne wnioski, które są poparte danymi i odpowiednimi analizami</li> </ol> </li> </ul>

Organizacja rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>LUB</i></p> <p><i>Odpowiednio zaprojektowane RCT z odpowiednią mocą, aby odpowiedzieć na hipotezę badawczą</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><i>Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup terapeutycznych</i></li> <li><i>Co najmniej 80% pacjentów było obserwowanych do założonego punktu czasowego</i></li> <li><i>Pacjenci i badacze byli zaślepieni co do leczenia*</i></li> <li><i>Pacjentów analizowano w grupach terapeutycznych, do których zostali przydzieleni</i></li> <li><i>Wielkość próby była wystarczająco duża, aby wykryć wynik będący przedmiotem zainteresowania</i></li> </ol> <p>• <b>2</b></p> <p><i>Przegląd systematyczny lub randomizowane badanie kliniczne, które nie spełnia kryteriów opisanych dla poziomu 1A</i></p>
DCCPGEC 2020 (Kanada)	<p><b>Farmakologiczna kontrola glikemii u dorosłych z cukrzycą typu 2: aktualizacja z 2020 r. Wytyczne opracowane przez Komisję Ekspertów ds. Wytycznych Praktyk Klinicznych Kanady ds. Cukrzycy</b></p> <p><u>Rozpoczęcie insulinoterapii u pacjentów z cukrzycą typu 2:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów, którzy nie uzyskują docelowych wartości glikemii podczas terapii nieinsulinowymi lekami przeciwhiperglykemicznymi, należy rozważyć włączenie insuliny bazowej bardziej niż włączenie mieszanek insuliny lub schematów opartych na bolusach u pacjentów, dla których priorytetem zdrowotnym jest obniżenie ryzyka hipoglikemii lub i/lub zapobieganie przybieraniu na wadze [B, 2].</li> <li>U osób dorosłych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną bazową, dla których priorytetem jest obniżenie ryzyka hipoglikemii:       <ol style="list-style-type: none"> <li>należy rozważyć długodziałające analogi insuliny (insulina glargine U-100, glargine U-300, detemir, degludec) zamiast insuliny NPH, aby zmniejszyć ryzyko nocnej i objawowej hipoglikemii [A, 1A].</li> <li>należy rozważyć insulinę degludec lub insulinę glargine U-300 zamiast insuliny glargine U-100, aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii całkowitej i nocnej [B, 2 u pacjentów z jednym czynnikiem ryzyka hipoglikemii; C, 3 dla pacjentów]</li> </ol> </li> <li>U osób dorosłych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną, u których nie uzyskano docelowych wartości glikemii, należy dostosować dawkowanie lub dodać inny lek przeciwhiperglykemiczny [D, konsensus]:       <ol style="list-style-type: none"> <li>należy rozważyć dodanie analogu receptora GLP-1 przed rozpoczęciem podawania insuliny w bolusach lub intensyfikacji dawkowania insuliny w celu poprawy kontroli glikemii i potencjalnej korzyści wynikającej z utraty masy ciała i niższego ryzyka hipoglikemii [A, poziom 1A].</li> <li>należy rozważyć dodanie inhibitor SGLT-2 należy rozważyć jako terapię dodatkową w celu poprawy kontroli glikemii i potencjalnej korzyści wynikającej z utraty masy ciała i niższego ryzyka hipoglikemii [A, poziom 1A].</li> <li>należy rozważyć dodanie inhibitora DPP-4 w celu poprawy kontroli glikemii i potencjalnej korzyści wynikającej z utraty masy ciała i niższego ryzyka hipoglikemii [B, 2].</li> </ol> </li> <li>Gdy insulina w bolusie jest dodawana do leków hipoglikemizujących, można rozważyć zastosowanie szybko działających analogów zamiast krótko działającej (zwykłej) insuliny w celu uzyskania większej poprawy kontroli glikemii [B, 2 dla aspart].</li> </ol> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Można traktować dowody jako praktyczne wskazówki, najmocniejszy dowód był z poziomu 1</li> <li>Można traktować dowody jako praktyczne wskazówki w większości sytuacji, najmocniejszy dowód był z poziomu 2</li> <li>Dowody są słabe i należy je traktować z ostrożnością, najmocniejszy dowód był z poziomu 4 lub stanowi konsensus ekspertów</li> </ol> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>1A</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>Przegląd systematyczny lub metaanaliza wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych</li> <li>Kompleksowe poszukiwanie dowodów</li> <li>Autorzy unikali błędów selekcji przy wyborze włączonych publikacji</li> <li>Autorzy ocenili każdy artykuł pod kątem ważności</li> <li>Badanie raportuje jasne wnioski, które są poparte danymi i odpowiednimi analizami</li> </ol> </li> </ul> <p><i>LUB</i></p> <p><i>Odpowiednio zaprojektowane RCT z odpowiednią mocą, aby odpowiedzieć na hipotezę badawczą</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><i>Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup terapeutycznych</i></li> <li><i>Co najmniej 80% pacjentów było obserwowanych do założonego punktu czasowego</i></li> <li><i>Pacjenci i badacze byli zaślepieni co do leczenia*</i></li> <li><i>Pacjentów analizowano w grupach terapeutycznych, do których zostali przydzieleni</i></li> <li><i>Wielkość próby była wystarczająco duża, aby wykryć wynik będący przedmiotem zainteresowania</i></li> </ol> <p>• <b>2</b></p> <p><i>Przegląd systematyczny lub randomizowane badanie kliniczne, które nie spełnia kryteriów opisanych dla poziomu 1A</i></p>

Organizacja rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
<p><b>DCCPGEC 2018 (Kanada)</b></p>	<p><b>Cukrzyca typu 2 u dzieci i młodzieży</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>8. U dzieci z cukrzycą typu 2 i HbA1c <math>\geq 9,0\%</math> oraz u dzieci z ciężką dekompenacją metaboliczną (np. CKK), należy rozpocząć insulinoterapię, ale można ją z powodzeniem odstawić po osiągnięciu docelowej glikemii [D, 4]. Metforminę należy na ogół rozpocząć w tym samym czasie jak insulina, pod warunkiem, że nie występuje kwasica [B, 2].</li> <li>9. U dzieci z cukrzycą typu 2 stabilnych metabolicznie (HbA1c <math>&lt; 9,0\%</math> i brak/minimalne objawy), metforminę należy rozpocząć w połączeniu z terapią behawioralną [D, konsensus]. Jeśli docelowe wartości glikemii nie zostaną osiągnięte w ciągu 3–6 miesięcy od rozpoznania, wówczas należy rozpocząć leczenie insuliną bazową [D, konsensus]. Jeśli mimo stosowania insuliny bazowej i metforminy cele terapeutyczne nie zostaną uzyskane, należy rozpocząć podawanie insuliny prandialnej [D, konsensus].</li> </ol> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><b>A.</b> Można traktować dowody jako praktyczne wskazówki, najmocniejszy dowód był z poziomu 1</p> <p><b>B.</b> Można traktować dowody jako praktyczne wskazówki w większości sytuacji, najmocniejszy dowód był z poziomu 2</p> <p><b>D.</b> Dowody są słabe i należy je traktować z ostrożnością, najmocniejszy dowód był z poziomu 4 lub stanowi konsensus ekspertów</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>1A</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>Przegląd systematyczny lub metaanaliza wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych</li> <li>Kompleksowe poszukiwanie dowodów</li> <li>Autorzy unikali błędów selekcji przy wyborze włączonych publikacji</li> <li>Autorzy ocenili każdy artykuł pod kątem ważności</li> <li>Badanie raportuje jasne wnioski, które są poparte danymi i odpowiednimi analizami</li> </ol> </li> </ul> <p><b>LUB</b></p> <p>Odpowiednio zaprojektowane RCT z odpowiednią mocą, aby odpowiedzieć na hipotezę badawczą</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup terapeutycznych</li> <li>Co najmniej 80% pacjentów było obserwowanych do założonego punktu czasowego</li> <li>Pacjenci i badacze byli zaślepieni co do leczenia*</li> <li>Pacjentów analizowano w grupach terapeutycznych, do których zostali przydzieleni</li> <li>Wielkość próby była wystarczająco duża, aby wykryć wynik będący przedmiotem zainteresowania</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>2</b></li> </ul> <p>Przegląd systematyczny lub randomizowane badanie kliniczne, które nie spełnia kryteriów opisanych dla poziomu 1A</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>3</b></li> </ul> <p>Nierandomizowane badania kliniczne lub badania kohortowe; przeglądy systematyczne lub metaanalizy z dowodów poziomu 3</p>
<p><b>DCCPGEC 2018 (Kanada) cukrzyca typu 1 u dorosłych</b></p>	<p><b>Kontrola glikemii u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonych insulinoterapią w schemacie insulina basal-bolus:       <ol style="list-style-type: none"> <li>Długodziałające analogi insuliny mogą być stosowane zamiast insuliny NPH w celu redukcji ryzyka hipoglikemii</li> <li>[B, 2 dla insuliny detemir; B,2 dla insuliny glargine U-100; D, konsensus dla insuliny degludec oraz glargine U-300].</li> <li>Insulina degludec może być stosowana zamiast insuliny detemir lub glargine U-100 w celu redukcji nocnej hipoglikemii [B,2 w porównaniu z detemir; C,3 w porównaniu z glargine U-100].</li> </ol> </li> <li>U dorosłych pacjentów stosujących insulinoterapię w schemacie insulina basal -bolus, którzy nie osiągają celów glikemicznych, CSII z lub bez CGM [B,2 bez CGM].</li> <li>U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1:       <ol style="list-style-type: none"> <li>terapia z wykorzystaniem pompy insulinowej może być stosowana zamiast terapii w schemacie insulina basal -bolus w celu poprawy satysfakcji z leczenia [C, 3]</li> <li>terapia z wykorzystaniem pompy insulinowej z ciągłym monitorowaniem glikemii (CGM) lub z samodzielnymi pomiarami krwi z palca (SMBG) może być stosowana zamiast terapii insuliną basal -bolus w celu poprawy jakości życia, satysfakcji z leczenia i innych czynników związanych z jakością życia [B, 2].</li> </ol> </li> </ol> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><b>A.</b> Można traktować dowody jako praktyczne wskazówki, najmocniejszy dowód był z poziomu 1</p> <p><b>B.</b> Można traktować dowody jako praktyczne wskazówki w większości sytuacji, najmocniejszy dowód był z poziomu 2</p> <p><b>C.</b> Można ostrożnie traktować dowody jako praktyczne wskazówki w większości sytuacji najmocniejszy dowód był z poziomu 3</p> <p><b>D.</b> Dowody są słabe i należy je traktować z ostrożnością, najmocniejszy dowód był z poziomu 4 lub stanowi konsensus ekspertów</p>

Organizacja rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Poziom dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>1A</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Przegląd systematyczny lub metaanaliza wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych</li> <li>b) Kompleksowe poszukiwanie dowodów</li> <li>c) Autorzy unikali błędu selekcji przy wyborze włączonych publikacji</li> <li>d) Autorzy ocenili każdy artykuł pod kątem ważności</li> <li>e) Badanie raportuje jasne wnioski, które są poparte danymi i odpowiednimi analizami</li> </ul> </li> </ul> <p>LUB</p> <p>Odpowiednio zaprojektowane RCT z odpowiednią mocą, aby odpowiedzieć na hipotezę badawczą</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup terapeutycznych</li> <li>b) Co najmniej 80% pacjentów było obserwowanych do założonego punktu czasowego</li> <li>c) Pacjenci i badacze byli zaślepieni co do leczenia*</li> <li>d) Pacjentów analizowano w grupach terapeutycznych, do których zostali przydzieleni</li> <li>e) Wielkość próby była wystarczająco duża, aby wykryć wynik będący przedmiotem zainteresowania</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>2</b></li> </ul> <p>Przegląd systematyczny lub randomizowane badanie kliniczne, które nie spełnia kryteriów opisanych dla poziomu 1A</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>3</b></li> </ul> <p>Nierandomizowane badania kliniczne lub badania kohortowe; przeglądy systematyczne lub metaanalizy z dowodów poziomu 3</p>
<p><b>DCCPGEC 2018 (Kanada) cukrzyca typu 1 u dzieci</b></p>	<p><b>Cukrzyca typu 1 u dzieci i młodzieży</b></p> <p><u>Cele glikemiczne</u></p> <p>4. Dzieci i młodzież w wieku &lt;18 lat powinny dążyć do osiągnięcia docelowej wartości HbA1C <math>\leq 7,5\%</math> [D, konsensus]</p> <p>A. Należy dążyć do bezpiecznego osiągnięcia zalecanego docelowego poziomu glikemii przy jednoczesnym minimalizowaniu ryzyka wystąpienia ciężkiej lub nawracającej hipoglikemii. Cele leczenia powinny być dostosowane do każdego dziecka, biorąc pod uwagę indywidualne czynniki ryzyka hipoglikemii [D, konsensus]</p> <p>B. U dzieci w wieku &lt;6 lat zaleca się szczególną ostrożność w celu zminimalizowania hipoglikemii ze względu na potencjalny związek w tym wieku między ciężką hipoglikemią a późniejszymi zaburzeniami funkcji poznawczych [D, 4].</p> <p>5. Dzieci z uporczywie słabą kontrolą glikemii (np. HbA1C &gt;10%) powinny zostać ocenione za pomocą zwalidowanego narzędzia przez wyspecjalizowany pediatryczny zespół ds. interdyscyplinarnej opieki nad cukrzycą i w razie potrzeby skierowane do ośrodka oferującego wsparcie psychospołeczne [D, konsensus]. W celu poprawy długotrwałej złej kontroli metabolicznej należy rozważyć intensywne wsparcie psychologiczne rodzinie oraz indywidualnie pacjentom w celu poprawy kontroli glikemii [A, 1A].</p> <p><u>Insulinoterapia</u></p> <p>6. Dzieciom ze świeżo rozpoznaną cukrzycą należy rozpocząć podawanie bolusów szybko działających analogów insuliny w skojarzeniu z insuliną bazową (np. insulina o pośrednim czasie działania lub długodziałający analog insuliny bazowej) w oparciu o zindywidualizowany schemat dostosowany do potrzeb codziennego życia [D, konsensus].</p> <p>7. Terapia insuliną powinna być oceniana podczas każdej wizyty lekarskiej, aby upewnić się, że nadal umożliwi dziecku osiągnięcie docelowych wartości HbA1C, minimalizuje ryzyko hipoglikemii i pozwala na elastyczność w podaży węglowodanów, harmonogramie dnia i aktywnościach [D, konsensus]. Jeśli cele te nie są osiągnięte, należy zintensyfikować leczenie cukrzycy (w tym intensywną edukację, monitorowanie i kontakt z zespołem diabetologicznym) [A, 1 dla młodzieży; D, konsensus dla młodszych dzieci], a opcje leczenia mogą obejmować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A. zwiększoną częstotliwość wstrzyknięć [D, konsensus]</li> <li>B. zmianę rodzaju insuliny bazowej i (lub) w bolusie [B, 2 dla młodzieży; D, konsensus dla młodszych dzieci]</li> <li>C. zmianę na terapię z wykorzystaniem popy insulinowej [C, 3].</li> </ul> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>A.</b> Można traktować dowody jako praktyczne wskazówki, najmocniejszy dowód był z poziomu 1</li> <li><b>B.</b> Można traktować dowody jako praktyczne wskazówki w większości sytuacji, najmocniejszy dowód był z poziomu 2</li> <li><b>C.</b> Można ostrożnie traktować dowody jako praktyczne wskazówki w większości sytuacji najmocniejszy dowód był z poziomu 3</li> <li><b>D.</b> Dowody są słabe i należy je traktować z ostrożnością, najmocniejszy dowód był z poziomu 4 lub stanowi konsensus ekspertów</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>1A</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Przegląd systematyczny lub metaanaliza wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych</li> <li>b) Kompleksowe poszukiwanie dowodów</li> <li>c) Autorzy unikali błędu selekcji przy wyborze włączonych publikacji</li> <li>d) Autorzy ocenili każdy artykuł pod kątem ważności</li> <li>e) Badanie raportuje jasne wnioski, które są poparte danymi i odpowiednimi analizami</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>LUB</i></p> <p><i>Odpowiednio zaprojektowane RCT z odpowiednią mocą, aby odpowiedzieć na hipotezę badawczą</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) <i>Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup terapeutycznych</i></li> <li>b) <i>Co najmniej 80% pacjentów było obserwowanych do założonego punktu czasowego</i></li> <li>c) <i>Pacjenci i badacze byli zaślepieni co do leczenia*</i></li> <li>d) <i>Pacjentów analizowano w grupach terapeutycznych, do których zostali przydzieleni</i></li> <li>e) <i>Wielkość próby była wystarczająco duża, aby wykryć wynik będący przedmiotem zainteresowania</i></li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>2</b></li> </ul> <p><i>Przegląd systematyczny lub randomizowane badanie kliniczne, które nie spełnia kryteriów opisanych dla poziomu 1A</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>3</b></li> </ul> <p><i>Nierandomizowane badania kliniczne lub badania kohortowe; przeglądy systematyczne lub metaanalizy z dowodów poziomu 3</i></p>

### Insulinoterapia

- cukrzyca typu 1.

Insulinoterapia jest jedynym sposobem leczenia cukrzycy typu 1. (PTD 2023, AACE 2022). U większości pacjentów zaleca się schematy zastępujące fizjologiczny sposób wydzielania insuliny, składające się z insuliny bazowej oraz prandialnej (związanej z posiłkiem lub w bolusie) (AACE 2022). Jako insulinę bazową zaleca się analogi insuliny z uwagi na niższe ryzyko hipoglikemii w porównaniu z insuliną NPH (PTD 2023, DCCPGEC 2018 cukrzyca typu 1 u dorosłych). Brytyjskie wytyczne zalecają dorosłym pacjentom jako insulinę bazową insulinę detemir, a jako alternatywę proponują insulinę glarginę, jeżeli insulina detemir jest źle tolerowana lub pacjent ma silną preferencję do stosowania wstrzyknięć insuliny bazowej raz na dobę lub insulinę degludec, jeżeli istnieją obawy wystąpienia nocnej hipoglikemii lub pacjent wymaga wsparcia opiekuna lub profesjonalisty medycznego w wykonywaniu wstrzyknięć (NICE 2015/ 2022 dla cukrzycy typu 1.). Kanadyjskie wytyczne również wskazują insulinę detemir, glarginę i degludec jako insulinę bazową (DCCPGEC 2018 cukrzyca typu 1 u dorosłych).

Dzieciom ze świeżo rozpoznaną cukrzycą należy rozpocząć podawanie bolusów szybko działających analogów insuliny w skojarzeniu z insuliną bazową (np. insulina o pośrednim czasie działania lub długodziałający analog insuliny bazowej) w oparciu o zindywidualizowany schemat dostosowany do potrzeb codziennego życia (DCCPGEC 2018 cukrzyca typu 1 u dzieci).

- cukrzyca typu 2.

Insulinoterapia w leczeniu cukrzycy typu 2. zalecana jest wówczas, gdy nieinsulinowa terapia przeciwhiperglykemiczna jest niewystarczająca w kontrolowaniu glikemii lub gdy pacjenci mają objawową hiperglikemię (AACE 2022). Brytyjskie wytyczne zalecają, aby insulinoterapię zaczynać od insuliny NPH, insuliny NPH w skojarzeniu z krótko działającą insuliną (podawanymi osobno lub jako mieszanka insulin). Wskazują również, że u pacjentów z nawracającymi epizodami hipoglikemii lub korzystających z opieki opiekuna przy podawaniu insuliny oraz u chorych stosujących insulinę NPH w skojarzeniu z lekami doustnymi przeciwhiperglykemicznymi podawanymi dwa razy dziennie, alternatywą dla insuliny NPH może być insulina detemir lub glargina (NICE 2015/ 2022 dla cukrzycy typu 2.). Polskie, amerykańskie i kanadyjskie wytyczne zalecają stosowanie analogów insuliny z uwagi na niższe ryzyko hipoglikemii w porównaniu z insuliną NPH (PTD 2023, AACE 2022, DCCPGEC 2018 cukrzyca typu 2 u dorosłych), przy czym wytyczne kanadyjskie i amerykańskie precyzują, że długodziałającymi analogami insuliny, rekomendowanymi jako terapia pierwszego wyboru, są insulina detemir, glargina i degludec.

U dzieci z cukrzycą typu 2 stabilnych metabolicznie (HbA1c <9,0% i brak/minimalne objawy), leczenie należy rozpocząć od metforminy w połączeniu ze zmianą stylu życia. Jeśli w ciągu 3–6 miesięcy od rozpoznania docelowe wartości glikemii nie zostaną osiągnięte, wówczas należy dołączyć leczenie insuliną bazową. Jeśli mimo stosowania insuliny bazowej i metforminy cele terapeutyczne nie zostaną uzyskane, należy rozpocząć podawanie insuliny prandialnej. Z kolei u dzieci z cukrzycą typu 2 i HbA1c ≥ 9,0% oraz u dzieci z ciężką dekompenzacją metaboliczną, należy rozpocząć insulinoterapię, ale można ją z powodzeniem odstawić po osiągnięciu docelowej glikemii (DCCPGEC 2018 cukrzyca typu 2 u dzieci).



### 3.4.1.1. HbA1c a kryteria refundacyjne dla leków stosowanych w cukrzycy

Polskie wytyczne PTD 2023 wskazują na podstawie definicji WHO, że aby rozpoznać cukrzycę, pacjent musi spełniać jedno z czterech wymienionych kryteriów, np. stężenie HbA1c  $\geq 6,5\%$  ( $\geq 48$  mmol/mol). Jednakże, nie jest to jedyne kryterium diagnostyczne - pacjent może uzyskiwać oczekiwane wartości HbA1c i jednocześnie wypełniać definicję cukrzycy. Opieranie zatem kryteriów refundacyjnych wyłącznie o wartości HbA1c może stanowić barierę w dostępie do terapii dla części pacjentów z cukrzycą.

Wytyczne brytyjskie (NICE 2015/2022 dla cukrzycy typu 2., NICE 2015/2022 dla cukrzycy typu 1.) oraz amerykańskie (ACE 2022) wskazują, że u większości dorosłych pacjentów należy dążyć do uzyskania stężenia HbA1c  $\leq 6,5\%$ , jeżeli może być ono uzyskane w bezpieczny dla pacjenta sposób. Wytyczne polskie (PTD 2023), kanadyjskie (DCCPGEC 2018 cele glikemiczne) oraz australijskie (RACG 2022) jako docelową wartość HbA1c dla większości dorosłych pacjentów wskazują  $<7\%$  (53 mmol/mol).

Wytyczne wskazują również, że mniej restrykcyjne cele glikemiczne mogą być odpowiednie dla dorosłych pacjentów z ostrą hipoglikemią w wywiadzie, ograniczoną oczekiwaną długością życia, zaawansowanymi powikłaniami mikro- i makronaczyniowymi, ciężkimi chorobami współistniejącymi lub długo trwającą cukrzycą, jeśli cele terapeutyczne były trudne do uzyskania pomimo samoświadomości pacjenta, monitorowania stężenia glukozy we krwi i skutecznego dawkowania wielolekowych schematów obniżających poziom glikemii, włączając insulinę. Docelowe wartości HbA1c wskazane w wytycznych to: 7,0% (NICE 2015/ 2022 dla cukrzycy typu 2.), 7- 8% (ACE 2022),  $<8\%$  (RACG 2022), 7,1-8,5% (DCCPGEC 2018 cele glikemiczne).

Uzyskiwanie docelowych wartości HbA1c jest ważne, ponieważ pozwala zapobiegać powikłaniom: HbA1c  $\leq 7,0\%$  obniża ryzyko mikroangiopatii oraz przy uzyskaniu tego celu na początkowym etapie choroby ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych; HbA1c  $\leq 6,5\%$  obniża ryzyko przewlekłej choroby nerek i retinopatii (DCCPGEC 2018 cele glikemiczne).

Dzieci i młodzież w wieku  $<18$  lat powinny dążyć do osiągnięcia docelowej wartości HbA1C  $\leq 7,5\%$  (DCCPGEC 2018 cukrzyca typu 1. u dzieci).

Na podstawie powyższych wytycznych wydaje się, że leki przeciwcukrzycowe powinny być dostępne dla pacjentów uzyskujących w momencie inicjacji terapii wartości HbA1c wskazujące na cukrzycę, czyli  $\geq 6,5\%$  ( $\geq 48$  mmol/mol) lub spełniających inne przesłanki. Niemniej, należy zwrócić uwagę na rolę leczenia zachowawczego i racjonalność prowadzonej terapii hipoglikemizującej (indywidualizacja celów terapeutycznych).

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia przekazania materiałów do Agencji wpłynęła opinia od prof. Doroty Zozulińskiej-Ziółkiewicz, Prezes Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego oraz dr hab. Mariusza Dąbrowskiego KW w dz. diabetologii. W opiniach wskazano technologie opcjonalne, zwrócono również uwagę na niektóre aspekty organizacyjne związane z pacjentami chorującymi na cukrzycę.

**Tabela 13. Technologie opcjonalne w analizowanym wskazaniu w ocenie prof. Zozulińskiej-Ziółkiewicz**

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Insulinoterapia przy użyciu osobistej pompy insulinowej	~25 tys.	Bez wpływu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pismo NFZ nr DSOZ.401.1820.2018 i DAil.0123.17.2020 oraz Komun kat o realizacji i refundacji zleceń na wyroby medyczne za okres I-XII 2021 W terapii przy użyciu OPI stosowany jest preparat szybko działający insuliny
Insulinoterapia z zastosowaniem analogu długodziałającego glargina U100 lub detemir	Rozpoczęcie terapii 1-2%; po 6 miesiącach terapii preparatem NPH ~50% zmiana na analog długodziałający insuliny	Przy braku refundacji innych analogów długo i ultradługodziałających w cukrzycy typu 2 ~90% zalecaną miałyby ocenianą technologię	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Oceniana technologia jest skuteczniejszą, ale przede wszystkim bezpieczniejszą (mniejsze ryzyko hipoglikemii, w tym nocnej i ciężkiej). Wybór uzasadniony przesłaniem etycznym <i>Primum non nocere</i>
Insulinoterapia z zastosowaniem analogu ultradługodziałającego glargina U300	Rozpoczęcie terapii 1-2%; po 6 miesiącach terapii preparatem NPH ~30% zmiana na analog glargina U300		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Insulinoterapia z zastosowaniem preparatu NPH insuliny	Rozpoczęcie insulinoterapii preparatem bazowym NPH u osób z cukrzycą typu 2 ~98%		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

**Tabela 14. Technologie opcjonalne w analizowanym wskazaniu w ocenie dr hab. Mariusza Dąbrowskiego**

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Insulina izofanowa (NPH) w formie zawiesiny oraz w formie gotowych mieszanek	12-15% (?)	8-10%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Insulina NPH jest najtańsza, ale jest obciążona największym ryzykiem nocnych hipoglikemii
Insulina detemir	3-5% (?)	2-3%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Insulina detemir jest droższa od NPH, przy porównywalnej skuteczności
Insulina glargina U-100	6-8% (?)	3-6%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Glargina U100 wiąże się z mniejszym ryzykiem hipoglikemii w porównaniu z NPH
Insulina glargina U-300	2-3% (?)	1-2%	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Glargina U300 wiąże się z mniejszym ryzykiem hipoglikemii w porównaniu z NPH i glarginie U100

Wśród problemów związanych ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia **Prezes Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego** wskazała, że limitowanie refundacyjne analogów długo- i ultradługodziałających u chorych na cukrzycę typu 2 wymagających insulinoterapii przyzwala na 6 miesięczną złą kontrolę glikemiczną. Preparaty NPH insuliny charakteryzują się znaczącą zmiennością wchłaniania i działania (zmienność wewnątrzsobnicza i międzysobnicza). Ze stosowaniem ich związane jest większe ryzyko hipoglikemii, w tym niebezpiecznej nocnej hipoglikemii. Preparat NPH insuliny wymaga dokładnego wymieszania przed iniekcją, co zwiększa prawdopodobieństwo błędów przy podawaniu. U większości pacjentów wymagających insulinoterapii insulina NPH podawana jest w dwóch iniekcjach dobowych, co zwiększa ryzyko niestosowania się do zaleceń i omijania dawki insuliny, co wpływa niekorzystnie na wyrównanie glikemiczne i zdrowie pacjenta. Spostrzeżenia **dr hab. Mariusza Dąbrowskiego** dotyczą kilku aspektów. Profil farmakokinetyczny insuliny izofanowej jest daleki od ideału. Przy podaniu przed snem (ok. 22:00) szczyt jej działania wypada ok. 3:00 – 4:00 mogąc prowadzić do zwiększonego ryzyka nocnych hipoglikemii (co zostało udokumentowane w licznych badaniach z zastosowaniem systemów ciągłego monitorowania glikemii. Z kolei całkowity czas działania insuliny NPH, pomimo że jest zależny od dawki, jest zbyt krótki by pokryć 24-godzinne zapotrzebowanie na insulinę bazową, stąd w cukrzycy typu 1 zazwyczaj konieczne jest podanie drugiej dawki w godzinach porannych. Insulina detemir jest pierwszym wprowadzonym na rynek analogiem insuliny bazowej, charakteryzuje się mniej wyrażonym szczytem działania niż insulina NPH, ale całkowity czas jej działania nie sięga 24 h, a badania obserwacyjne wskazują, że dla osiągnięcia podobnych efektów terapeutycznych (HbA1c i glikemia na czczo) może być potrzebne używanie nieco wyższych jej dawek. Insulina glargina U100 pomimo zdecydowanie bardziej płaskiego profilu farmakokinetycznego i dłuższego czasu działania niż insulina izofanowa, nie jest wolna od ryzyka generowania nocnych hipoglikemii przy jej podaniu przed snem. Badania porównawcze z glargine U300, a zwłaszcza z insuliną degludec, których czas działania przekracza 24 h i charakteryzują się praktycznie bezszczytowym profilem farmakokinetycznym, wykazały, że stosowanie obu tych nowszych, ultradługodziałających analogów insuliny wiąże się z mniejszym ryzykiem nocnych hipoglikemii przy podobnej kontroli metabolicznej. Badanie head-to-head glargine U100 z insuliną degludec, przy zastosowaniu systemów ciągłego monitorowania glikemii wykazało, że pacjenci leczeni insuliną degludec mieli znamienne dłuższy czas przebywania w zakresie terapeutycznym (TIR – time in range) 70-180 mg/dl w porównaniu z glargine U-100, jak też mieli krótszy czas przebywania w czasie poniżej zakresu (<70 mg/dl) w godzinach nocnych. Insulina glargina U300 ma najbardziej zbliżony profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny do insuliny degludec. W badaniach porównawczych obu tych ultradługodziałających analogów insulina degludec daje zbliżone bądź lepsze efekty w kontekście kontroli glikemii (HbA1c, glikemia na czczo, TIR), przy czym dawka insuliny degludec niezbędna dla osiągnięcia tych celów jest porównywalna bądź niższa niż glargine U300. Są badania dokumentujące większą stabilność glikemii (niższy wskaźnik zmienności glikemii) przy stosowaniu insuliny degludec przy takiej samej lub niższej (w różnych badaniach) częstości hipoglikemii.

**Prof. Zozulińska-Ziółkiewicz** wskazuje również, że zmniejszenie kosztów terapii poprzez refundację analogów długo- i ultradługodziałających – Tresiba, pozwoliłaby na wykorzystanie tego preparatu u chorych leczonych insuliną zwiększając szansę na lepsze efekty terapii i istotnie większe bezpieczeństwo (mniej hipoglikemii). Zapewnienie raz w roku, zgodnie z Zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD), w tych przypadkach kompleksowej porady diabetologicznej z wyznaczeniem planu leczenia i standardem edukacji terapeutycznej. Utworzenie rejestru chorych na cukrzycę i monitorowanie efektów terapii. Wprowadzenie i realizacja systemowej edukacji chorych od momentu rozpoznania cukrzycy oraz motywacja do zdrowych zachowań behawioralnych i realizowania zalecanej farmakoterapii prowadzona przez Zespół terapeutyczny. Uznanie edukacji diabetologicznej jako finansowanego świadczenia zdrowotnego. W opinii **dr hab. Mariusza Dąbrowskiego** postulowano o przywrócenie refundacji we wnioskowanych wskazaniach, oczywiście po osiągnięciu konsensusu cenowego z wnioskodawcą, tak aby leczenie to było kosztowo-efektywne i aby korzyści z terapii takie jak poprawa kontroli glikemii, mniejsza chwiejność glikemii i częstość hipoglikemii, szczególnie nocnych mogły przełożyć się na redukcję kosztów leczenia cukrzycy związaną z mniejszą częstością powikłań cukrzycy, czy interwencji medycznych związanych z epizodami hipoglikemii.

**Konsultant Dąbrowski** dodatkowo wskazał, że grupą pacjentów która może bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii są osoby z cukrzycą typu 1, gdzie bardzo ważne jest stabilne stężenie insuliny bazowej w okresach między posiłkami i w godzinach nocnych w celu zahamowania wątrobowej produkcji glukozy, ale też osoby doświadczające częstych hipoglikemii, zwłaszcza nocnych (w obu typach cukrzycy), gdyż jej przewaga w tym zakresie zarówno nad insuliną NPH, jak też insuliną glargine (pomimo, że stanowiła ona istotny postęp w terapii obu typów cukrzycy) została udowodniona w licznych badaniach. Zaletą insuliny degludec, ze względu na jej czas działania przekraczający nie tylko 24, ale i 36 godzin, jest możliwość jej podania o dowolnej porze dnia, co jest ważne np. przy pominięciu dawki, czy przy podróżach wymagających zmian czasu. Insulina degludec nie wymaga też dostosowywania dawki u osób aktywnych fizycznie i jest to kolejna subpopulacja, która może odnieść korzyści z jej stosowania.

W opinii eksperta leki modyfikujące przebieg cukrzycy typu 2 tj. flozyny, agoniści receptora dla GLP-1 stosowane łącznie lub bez metforminy zmieniły filozofię leczenia cukrzycy typu 2. Stosowanie leków modyfikujących przebieg cukrzycy typu 2 pozwala na odsunięcie czasu rozpoczęcia insulinoterapii w cukrzycy typu 2. Dołączenie flozyn i/lub agonistów receptora dla GLP-1 do terapii insuliną u pacjenta z cukrzycą typu 2, związane jest z uproszczeniem insulinoterapii i redukcją dawek insuliny łącznie z jej odstawieniem. Ten fakt oraz dostęp w Polsce **preparatu złożonego z agonisty receptora dla GLP-1 – liksysenatydu z analogiem długodziałającym – glargine** zmienią w najbliższych latach liczby osób z cukrzycą typu 2 wymagających insulinoterapii. Na dziś nie dysponujemy danymi pozwalającymi obiektywnie ocenić liczby chorych na cukrzycę typu 2 wymagających zastosowania preparatu Tresiba, ale będą one zapewne mniejsze niż dzisiaj szacowane, prognozuję, że o ponad 50% niższe.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. MZ z 2023 r., poz. 29), obecnie w leczeniu cukrzycy w stadium określonym jak we wniosku dostępne są substancje czynne przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 15. Wykaz produktów leczniczych finansowanych w cukrzycy – obwieszczenie obowiązujące od 1 maja 2023 r.**

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	GTIN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ	Zakres wskazań objętych refundacją
<b>14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny</b>									
<b>Insulinum degludecum +Insulinum aspartum</b>	Ryzodeg, r-r. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml Penfill	5909991371562	148,77	156,21	152,97	30%	64,79	cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej*; cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq$ 8%; 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)
<b>Insulinum detemirum</b>	Levemir, r-r. do wstrz. wkł., 100 j/ml	5 wkł. x 3 ml (Penfill)	5909990005741	181,44	190,51	152,97	30%	99,09	
<b>Insulinum glarginum</b>	Abasaglar, r-r. do wstrz. wkł., 100 j.m./ml	10 wkł. x 3 ml	5909991201982	272,65	286,28	305,94	30%	91,78	
	Lantus, r-r. do wstrz., 100 j/ml	5 wkładów x 3 ml	5909990895717	169,56	178,04	152,97	30%	86,62	
	Lantus, r-r. do wstrz., 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar x 3 ml	5909990617555	169,56	178,04	152,97	30%	86,62	
	Toujeo, r-r. do wstrz. we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	10 wstrzykiwaczy SoloStar x 1,5 ml	5909991231538	481,14	505,20	458,91	30%	207,20	

\* dla produktów Ryzodeg i Levemir – od 2 lat i powyżej; Abasaglar oraz Lantus – od 6 roku życia, Toujeo dotyczy wyłącznie pacjentów dorosłych

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 16. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
insulina detemir oraz insulina glargine	„(...) 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 (Tresiba) (...) stanowią insulina detemir oraz insulina glargine, refundowane w Polsce w tożsamym – z wnioskowanym – wskazaniu”.	Wybór insuliny detemir oraz insuliny glargine oceniono jako prawidłowy. Wnioskodawca nie porównał się z refundowanym preparatem Ryzodeg (mieszanka insuliny degludec i aspart) *

\* nie dotyczy populacji pacjentów z cukrzycą typu 2. stosujących wyłącznie terapię w oparciu o długodziałający analog insuliny i doustne leki przeciwcukrzycowe

Zdaniem wnioskodawcy produkt leczniczy Ryzodeg (insulina degludec + insulina aspart) nie stanowi komparatora dla ocenianej technologii z uwagi na zastosowanie go w kolejnej linii leczenia. Wnioskodawca wskazuje, że pacjenci obecnie leczeni preparatem Ryzodeg nie będą zmieniać terapii na leczenie skojarzone preparatem Tresiba oraz insuliną aspart z uwagi na większą liczbę wstrzyknięć oraz mniejszą wygodę stosowania. Wnioskodawca słusznie wskazuje, że terapia z wykorzystaniem Tresiba jest gorsza od terapii z wykorzystaniem Ryzodeg, zatem zasadne jest porównanie co najmniej kosztów tych terapii (patrz rozdział 5.3.4 *Obliczenia własne* Agencji).

Odnalezione wytyczne kliniczne jednoznacznie jednak wskazują, że insulinoterapia u pacjentów z cukrzycą typu 1. oraz typu 2. może być prowadzona w oparciu o insulinę bazową w skojarzeniu z insuliną krótko działającą. Analitycy Agencji podtrzymują swoje zdanie, że produkt leczniczy Ryzodeg powinien zostać uwzględniony jako komparator dla wnioskowanej populacji (poza pacjentami z cukrzycą typu 2. stosującymi długodziałające analogi insuliny w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi).

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 17. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci w wieku od 1. roku życia z cukrzycą typu 1;</li> <li>pacjenci w wieku od 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c <math>\geq 8\%</math> oraz pacjenci w wieku od 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii</li> </ul> <p>z uwagi na spodziewany brak dedykowanych badań przeprowadzonych w specyficznej zawężonej populacji chorych, kryteria włączenia rozszerzono do populacji chorych z cukrzycą typu 2 w wieku od 1. roku życia</p>	niezgodna z kryteriami włączenia	-
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insulina degludec</li> </ul>	inna niż wymieniona	-
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>insulina glargine;</li> <li>insulina detemir</li> </ul>	inny niż wymieniony	Wnioskodawca nie uwzględnił refundowanego produktu leczniczego Ryzodeg (mieszanka insuliny degludec i aspart); nie dotyczy populacji pacjentów z DM2 stosujących wyłącznie terapię w oparciu o LAA + leki doustne).
<b>Punkty końcowe</b>	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>twarde punkty końcowe, w tym: zdarzenia sercowo-naczyniowe (zawał mięśnia sercowego, udar, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych); zgon z jakiegokolwiek przyczyny;</li> </ul> <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane;</li> <li>poważne zdarzenia niepożądane;</li> <li>zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia;</li> <li>hipoglikemia;</li> <li>nowotwory.</li> </ul>	niezgodne z założonymi	Komentarz poniżej.
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania prospektywne, randomizowane, z grupą kontrolną;</li> <li>badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej;</li> <li>badania wtórne.</li> </ul>	inne niż wymienione	Metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane poprawnie
<b>Inne kryteria</b>	publikacje w językach polskim i angielskim	publikacje w językach innych niż polski lub angielski	Kryteria zdefiniowane poprawnie

#### Punkty końcowe

Wnioskodawca zawęży wyszukiwanie do badań oceniających skuteczność na podstawie twardych punktów końcowych, głównie dotyczących zdarzeń sercowo-naczyniowych. Takie podejście znacząco ogranicza wyniki wyszukiwania badań pierwotnych. Ocena skuteczności insuliny degludec w zakresie wybranych punktów końcowych powinna dotyczyć przede wszystkim oceny kontroli poziomu glikemii, co jest kluczowe w terapii cukrzycy.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w:

- Medline (PubMed),
- EMBASE (Ovid),
- The Cochrane Library,
- Centre for Reviews and Dissemination

Ponadto przeszukano:

- strony internetowe wybranych agencji rządowych (NICE, SBU, CADTH, SMC, AWMSG),
- rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu)

Jako datę wyszukiwania podano 5 października 2022 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena (wykorzystane hasła, sposób ich łączenia).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji i populacji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 24 kwietnia 2023 r. W wyniku wyszukiwań własnych, analitycy Agencji nie odnaleźli żadnych dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca odnalazł 1 badanie RCT DEVOTE (publikacja Marso 2017) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine na podstawie twardych punktów końcowych. Celem badania DEVOTE było potwierdzenie profilu bezpieczeństwa insuliny degludec w zakresie zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu do insuliny glargine w sytuacji, kiedy leki te stosowane są razem z leczeniem standardowym u kobiet i mężczyzn z cukrzycą typu 2 oraz wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Wśród badań wtórnych, spełniających kryteria włączenia włączono 1 opracowanie wtórne CADTH 2017 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo insuliny degludec w analizowanej populacji chorych z cukrzycą typu 1 i typu 2 w porównaniu z innymi insulinami długodziałającymi (insuliną glargine lub insuliną detemir) na podstawie twardych punktów końcowych.

Główne wyniki i wnioski z odnalezionego badania wtórnego przedstawiono w AKL w rozdziale 4.1.

##### Komentarz Agencji

Kryteria selekcji badań zostały zawężone do twardych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. W związku z tym AKL wnioskodawcy nie przedstawiała pełnej oceny skuteczności leku Tresiba w leczeniu dorosłych i dzieci z cukrzycą typu 1 oraz typu 2. Wyniki analizy skuteczności ograniczały się do populacji osób powyżej 50 roku życia z cukrzycą typu 2 i z wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym (badanie DEVOTE). Tym samym analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań w zakresie wnioskowanej populacji.

Zgodnie z założeniem Wnioskodawcy, w związku z wcześniejszymi raportami dla produktu Tresiba w 2016 r. i w 2020 r., w których oceniano jej wpływ na miękkie punkty końcowe (m.in. dotyczące redukcji HbA1c), „na potrzeby aktualnego wniosku przyjęto podejście, w którym analizą objęto twarde punkty końcowe, które do tej pory nie były przedmiotem analiz dla tego leku.”

Wnioskodawca przekazał uzupełnienia do analiz w formie aneksu, w którym przedstawiono kluczowe wyniki i wnioski pochodzące z AWA Tresiba z 2016 r. i 2020 r. W niniejszej AWA informacje pochodzące z wcześniejszych raportów przedstawiono w podrozdziale 4.2.3.



## 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 18. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>DEVOTE</b> (Marso 2017)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk</p>	<p><b>Typ:</b> randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, badanie kliniczne z aktywnym komparatorem do kontroli wyników sercowo-naczyniowych fazy IIIb</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 436 w 20 krajach</p> <p><b>Zaślepienie:</b> podwójne</p> <p><b>Interwencja:</b> DEG vs. GLA</p> <p><b>Okres obserwacji (mediana):</b> 1,99 lat</p> <p><b>Hipoteza:</b> non-inferiority, superiority*</p> <p><b>Dawkowanie:</b> dawki insulin dostosowywano do wartości aktualnego stężenia glukozy w osoczu</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>świadoma zgoda, uzyskana przed podjęciem jakichkolwiek czynności związanych z badaniem;</li> <li>cukrzyca typu 2;</li> <li>HbA1c <math>\geq 7,0\%</math> lub HbA1c <math>&lt; 7,0\%</math> oraz aktualnie przyjmowana terapia insuliną, odpowiadająca <math>\geq 20</math> U insuliny bazowej/dzień;</li> <li>wiek <math>\geq 50</math> lat w momencie badania przesiewowego i spełnianie co najmniej jednego z poniższych warunków: <ul style="list-style-type: none"> <li>przebyty zawał serca; udar; TIA;</li> <li>wcześniejsza rewaskularyzacja tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych;</li> <li><math>&gt;50\%</math> stenozy w angiografii lub innym obrazowaniu tętnicy wieńcowej, tętnicy szyjnej lub tętnicach kończyn dolnych;</li> <li>objawowa choroba wieńcowa serca w wywiadzie, udokumentowana pozytywnym wynikiem testu wysiłkowego lub jakimkolwiek badaniem obrazowym serca bądź niestabilna dławica piersiowa ze zmianami w EKG;</li> <li>bezobjawowe niedokrwienie serca potwierdzone pozytywnym wynikiem obrazowania jądra komórkowego, testu wysiłkowego lub próby dobutaminowej;</li> <li>przewlekła niewydolność serca klasa II-III wg NYHA;</li> <li>przewlekła choroba nerek, odpowiadająca GFR 30-59ml/min/1,73 m<sup>2</sup> z wzoru CKD-Epi; lub wiek <math>\geq 60</math> lat w chwili badania przesiewowego oraz obecność co najmniej jednego z wymienionych czynników ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> <li>m kroalbuminuria lub białkomocz;</li> <li>nadciśnienie i przerost lewej komory, potwierdzony EKG lub obrazowaniem;</li> <li>dysfunkcja skurczowa i rozkurczowa lewej komory w badaniu obrazowym;</li> <li>indeks kostka/ramię <math>&lt; 0,9</math>.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AKL str. 43</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b> DEG N=3 818 GLA N=3 819</p> </li></ol>	<p><b>Pierwszorzędowe:</b> czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego 3- składnikowego poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE): zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru niezakończonych zgonem.</p> <p><b>Drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>liczba epizodów ciężkiej hipoglikemii;</li> <li>czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;</li> <li>liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs);</li> <li>AEs prowadzące do przerwania leczenia;</li> </ul> <p>Zmiana od stanu wyjściowego do ostatniej oceny: HbA1c (laboratorium centralne); FGP (laboratorium centralne); SMPG na czczo; dawki badanego leku; ciśnienia krwi i pulsu; poziomu lipidów; wyników badań biochemicznych; wyników badań hematologicznych; masy ciała i BMI; funkcjonowania nerek, eGFR z wzoru CKD-Epi; dawki insuliny w postaci bolusu (tylko na końcu terapii); 8-punktowych profili; dawki badanej insuliny</p>

\* zgodnie z celem badania hipoteza non-inferiority dotyczyła oceny DEG vs GLA w zakresie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego potwierdzano ją, kiedy 95% przedział ufności  $< 1,3$  (w przypadku głównej analizy oraz 1,8 w przypadku analizy okresowej); w sytuacji, kiedy spełniona została hipoteza non-inferiority testowano hipotezę superiority, która była prawdziwa, jeśli 95%CI  $< 1$ ;

**DEG** – insulina degludec; **GLA** – insulina glargine, **INS** – insulina, **FGP** – (ang. fasting plasma glucose) stężenie glukozy na czczo; **FPI** – stężenie insuliny na czczo; **HbA1c** – hemoglobina glikowana; **SMPG** - samodzielnie mierzony poziom glukozy w osoczu (ang. self-measured plasma glucose); **SMPG** - samodzielnie mierzony poziom glukozy w osoczu (ang. self-measured plasma glucose)

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań pierwotnych w skali Jadad. Włączone badanie oceniono na 5 punktów (na 5 możliwych). Dodatkowo, określono podtyp badań zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji – wszystkie wskazane powyżej badania pierwotne oznaczono jako podtyp IIA.

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności włączonego badania pierwotnego zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane. Zdaniem wnioskodawcy, badanie kliniczne DEVOTE charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wszystkich domen. Szczegółową ocenę przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 19. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania DEVOTE**

Badanie	Procedura randomizacji	Utajnienie randomizacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Niepełna prezentacja wyników	Selektywna prezentacja wyników	Inne czynniki
DEVOTE	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

#### Ocena jakości badań wtórnych

Włączony przez wnioskodawcę raport HTA CADTH 2017 charakteryzował się umiarkowaną jakością w skali AMSTAR 2. Nie zidentyfikowano słabych punktów w żadnej z krytycznych domen. Przegląd zawierał jednak 1 wadę w jednej niekrytycznej domenie, dotyczącej wyjaśnienia kryteriów wyboru typów badań klinicznych. Ponadto nie odnaleziono informacji dotyczących powtórzenia selekcji oraz ekstrakcji danych.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

Badanie DEVOTE obejmowało łącznie 7 637 pacjentów z cukrzycą typu 2, z czego 3 818 włączonych do grupy insuliny degludec oraz 3 819 włączonych do grupy insuliny glargine. Ograniczeniem badania w kontekście wnioskowanego wskazania jest fakt, iż uwzględniało ono jedynie chorych z cukrzycą typu 2, z wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych oraz w wieku >50 lat. Badanie nie obejmowało ponadto populacji dziecięcej. W badaniu uwzględniono również chorych, którzy początkowo nie przyjmowali żadnej insuliny, a zgodnie z wnioskowanym wskazaniem w przypadku cukrzycy typu 2 chorzy powinni być uprzednio leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy. Badanie DEVOTE jest jednak największym badaniem przeprowadzonym dla insuliny degludec w porównaniu z innym długodziałającym analogiem insuliny (liczebność populacji w drugim co do wielkości zidentyfikowanym badaniu – BEGIN Once Long – wynosi 1 030 chorych z cukrzycą typu 2 (Zinman 2012)), co podnosi jego wiarygodność.

W badaniu nie raportowano wyników dotyczących nieciężkiej hipoglikemii. W ramach niniejszej analizy statystycznej nie poddano wartości poszczególnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, ponieważ w publikacji z badania DEVOTE nie zamieszczono wartości SD/SE, umożliwiających przeprowadzenie takiej analizy (...).

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków

Badanie DEVOTE dotyczy leczenia bardzo wąskiej grupy pacjentów (z cukrzycą typu 2, z wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych oraz w wieku >50 lat). W badaniu skupiono się przede wszystkim na ocenie występowania zdarzeń sercowo – naczyniowych, natomiast ocenę kontroli poziomu glikemii, będącą podstawą skutecznej terapii cukrzycy przedstawiono w ograniczonym zakresie.

#### 4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Ograniczeniem niniejszej analizy jest fakt, iż nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir w populacji chorych z cukrzycą na podstawie twardych punktów końcowych. Zgodnie z przyjętą metodyką analizy, w przypadku odnalezienia badań oceniających stosowanie insuliny degludec w bezpośrednim porównaniu tylko z jednym z dwóch refundowanych w Polsce długodziałających analogów insuliny, nie przeprowadzono oceny skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w porównaniu z drugim długodziałającym analogiem insuliny na podstawie porównania pośredniego. Zastosowane podejście jest spójne z przyjętym w poprzednich raportach

dla produktu Tresiba (AOTMiT Tresiba 2016, AOTMiT Tresiba 2020). Dodatkowo szacuje się, że fakt ten ma niski wpływ na wiarygodność opracowania, ponieważ w warunkach polskich to insulina glargine jest znacznie częściej sprzedawana niż insulina detemir (stanowi ponad 90% udziału sprzedanych jednostek insuliny glargine i detemir; DGL 2022).

Dodatkowo ograniczeniem jest również brak zidentyfikowania randomizowanych badań klinicznych oceniających twarde punkty końcowe w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą.

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

W podstawowej analizie klinicznej nie przedstawiono wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej terapii w populacji: dzieci z cukrzycą typu 1, dzieci z cukrzycą typu 2, osób dorosłych z cukrzycą typu 1, osób dorosłych poniżej 50 roku życia oraz osób dorosłych powyżej 50 roku życia bez ryzyka wystąpienia incydentów sercowo – naczyniowych.

W analizie klinicznej nie przedstawiono wyników dla insuliny degludec w porównaniu z drugim, wybranym przez wnioskodawcę komparatorem – insuliną detemir. Analitycy Agencji nie zgadzają się z przyjętą przez wnioskodawcę „metodyką analizy”, zgodnie z którą „w przypadku odnalezienia badań oceniających stosowanie insuliny degludec w bezpośrednim porównaniu tylko z jednym z dwóch refundowanych w Polsce długodziałających analogów insuliny, nie przeprowadzano oceny skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w porównaniu z drugim długodziałającym analogiem insuliny na podstawie porównania pośredniego”.

Biorąc pod uwagę AKL oraz dostarczony przez Wnioskodawcę aneks, aktualnie nie ma wysokiej jakości dowodów na skuteczność kliniczną dla porównań DEG vs DET w leczeniu cukrzycy typu 2 osób dorosłych, DEG vs GLA w leczeniu dzieci z cukrzycą typu 1, DEG vs GLA oraz DEG vs DET w leczeniu dzieci z cukrzycą typu 2.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Analiza skuteczności klinicznej (badanie DEVOTE)

Celem badania DEVOTE była ocena skuteczności stosowania insuliny degludec w porównaniu z grupą leczoną insuliną glargine U100 w populacji chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych w zakresie występowania twardych punktów końcowych związanych z występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Randomizacji poddano łącznie 7 637 pacjentów, z czego 3 818 do grupy insuliny degludec oraz 3 819 do grupy insuliny glargine. Średnia wieku chorych wynosiła 65,0 lat, czas trwania cukrzycy 16,4, a poziom hemoglobiny glikowanej 8,4% (SD=1,7). 83,9% włączonych do badania pacjentów przyjmowało insulinę.

Do badania DEVOTE włączano pacjentów w wieku co najmniej 50 lat. Średnia wieku wynosiła 64,9 lat w grupie DEG oraz 65,0 lat w grupie GLA. W obydwu grupach chorzy charakteryzowali się średnią masą ciała wynoszącą 96,1 kg oraz BMI 33,6 kg/m<sup>2</sup>. Na początku badania porównywalny odsetek chorych w obydwu grupach nie przyjmował insuliny (16% vs 16%), przyjmował tylko insulinę bazową (38% vs 38%) oraz przyjmował insulinę bazową w bolusie (włączając tylko bolus i mix; 46% vs 46%).

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki badania DEVOTE.

#### Zdarzenia sercowo-naczyniowe

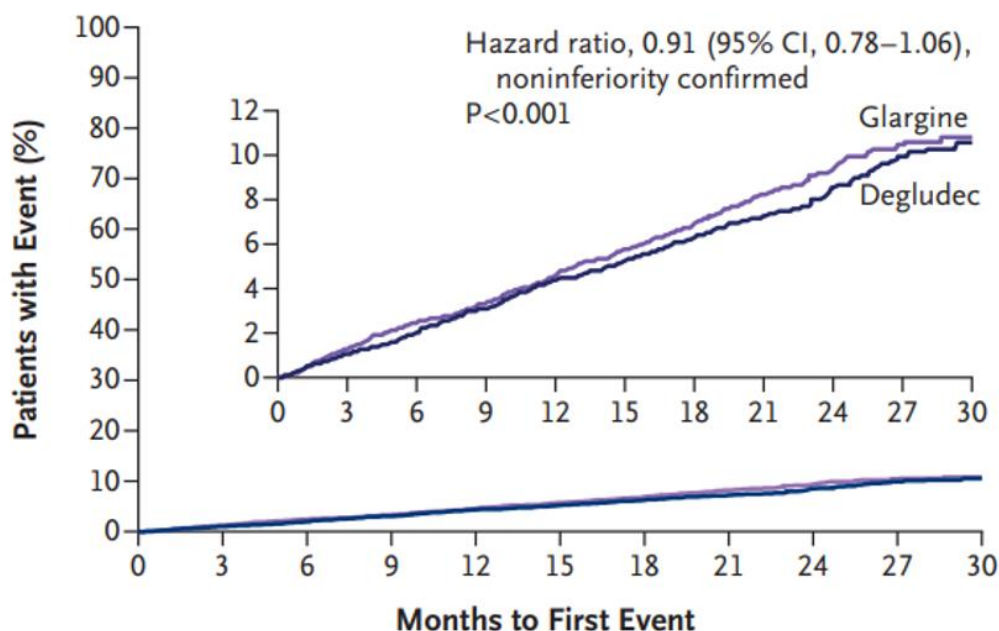
Zgodnie z wynikami badania DEVOTE, insulina degludec była co najmniej tak samo skuteczna co insulina glargine dla:

- złożonego punktu końcowego (pierwszorzędowego), tj.:
  - ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego, dotyczącego zdarzeń sercowo-naczyniowych (tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonym zgonem lub udaru niezakończonym zgonem), które było zbliżone w obydwu grupach: HR=0,91 [95%CI: 0,78; 1,06], p<0,001. Wynik ten potwierdza hipotezę noninferiority.
  - u zbliżonego odsetka chorych w obydwu grupach odnotowano wystąpienie zdarzeń wchodzących w skład złożonego punktu końcowego (9% vs 9%): OR=0,91 [95%CI: 0,77; 1,06]; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,005];
- rozszerzonego, złożonego punktu końcowego, dotyczącego zdarzeń sercowo-naczyniowych (uwzględniającego zdarzenia wchodzące w skład złożonego punktu końcowego oraz dodatkowo niestabilną dławicę piersiową prowadzącą do hospitalizacji chorego), tj.:
  - ryzyko wystąpienia rozszerzonego punktu końcowego było porównywalne w obydwu grupach: HR=0,92 [95%CI: 0,80; 1,05],
  - zdarzenia te występowały ze zbliżoną częstością w grupie insuliny degludec oraz glargine (10% vs 11%): OR=0,91 [95%CI: 0,79; 1,06], RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,01].

Tabela 20. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE – zdarzenia sercowo-naczyniowe

Punkt końcowy	DEG (N=3 818) vs GLA (N=3 819)		
	HR [95% CI]	OR [95% CI]	RD [95% CI]
Złożony punkt końcowy, dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych	0,91 [0,78; 1,06]	0,91 [0,77; 1,06]	-0,01 [-0,02; 0,005]
Rozszerzony, złożony punkt końcowy, dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych*	0,92 [0,80; 1,05]	0,91 [0,79; 1,06]	-0,01 [-0,02; 0,01]

\* rozszerzony złożony punkt końcowy dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych (drugorzędowy punkt końcowy) składał się ze złożonego punktu końcowego, dotyczącego zdarzeń sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz niestabilnej dławicy piersiowej prowadzącej do hospitalizacji chorego.



Rysunek 4. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Analiza Kaplana-Meiera odnosząca się do złożonego punktu końcowego, dotyczącego zdarzeń sercowo-naczyniowych

### Ciężka hipoglikemia

W badaniu DEVOTE, poza twardymi punktami końcowymi, oceniano także zdarzenia dotyczące hipoglikemii i punkty końcowe oceniające kontrolę glikemii. Stosowanie insuliny degludec okazało się istotnie statystycznie skuteczniejsze w zakresie następujących zdarzeń dotyczących hipoglikemii oraz kontroli glikemii:

- w przypadku hipoglikemii:

- liczba zdarzeń/100 pacjento-lat ciężkiej hipoglikemii była IS mniejsza w grupie insuliny degludec w porównaniu z grupą insuliny glargine: 3,70 vs 6,25, IRR=0,60 [95%CI: 0,48; 0,76], p<0,001;
- z IS mniejszą częstością w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine występowały:

- ciężka hipoglikemia potwierdzona przez komisję orzekającą o zdarzeniach (5% vs 7%): OR=0,73 [95%CI: 0,60; 0,89], p=0,001; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,01], p=0,001;

- ciężka hipoglikemia inna niż poważna (3% vs 5%): OR=0,60 [95%CI: 0,48; 0,76], p<0,0001; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,01], p<0,0001;

- nocna ciężka hipoglikemia (1% vs 2%): OR=0,52 [95%CI: 0,35; 0,77], p=0,001; RD=-0,01 [95%CI: -0,01; -0,004], p=0,0008;

- liczba zdarzeń/100 pacjento-lat nocnej ciężkiej hipoglikemii: IRR=0,47 [95%CI: 0,31; 0,73], p<0,001;

- brak ciężkiej hipoglikemii obserwowano u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie insuliny degludec w porównaniu do insuliny glargine (95% vs 93%): OR=1,37 [95%CI: 1,13; 1,67], p=0,001; RD=0,02 [95%CI: 0,01; 0,03], p=0,001;

- odnotowano istotnie statystycznie większą redukcję FPG w grupie insuliny degludec w porównaniu do insuliny glargine: MD=-8,00 mg/dl [95%CI: -10,53; -5,47], p<0,00001.

### HbA<sub>1c</sub>

Wyniki dotyczące HbA<sub>1c</sub> w badaniu DEVOTE wykazały brak różnicy w poziomie wspomnianego parametru pomiędzy grupami DEG vs GLA od wartości początkowej do 24. miesiąca. Różnica raportowana w publikacji Marso 2017 wynosiła 0,01 pp. [95%CI: -0,05; 0,07]. Obliczona przez autorów AKL różnica wynosiła MD=0,00 [95%CI: -0,05; 0,05].

#### 4.2.2. Analiza bezpieczeństwa (badanie DEVOTE)

##### Zgony

Zgodnie z wynikami badania DEVOTE ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny było zbliżone w grupie DEG oraz GLA: HR=0,91 [95%CI: 0,76; 1,11]. W obydwu grupach odnotowano też porównywalny odsetek zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (5% vs 6%): OR=0,91 [95%CI: 0,75; 1,11], RD=-0,005 [95%CI: -0,02; 0,01],

Wykazano porównywalne ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupach DEG i GLA: HR=0,96 [95%CI: 0,76; 1,21]. W obydwu grupach odnotowano ponadto zbliżony odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (4% vs 4%): OR=0,96 [95%CI: 0,75; 1,22], RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,01],

Wykazano porównywalne ryzyko zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe w grupie DEG oraz GLA: HR=0,84 [95%CI: 0,60; 1,16]. Występowanie zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe raportowano z porównywalną częstością (2% vs 2%): OR=0,83 [95%CI: 0,60; 1,16]; RD=-0,003 [95%CI: -0,01; 0,003].

Tabela 21. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE – zgony

Punkt końcowy	DEG (N=3 818) vs GLA (N=3 819)		
	HR [95% CI]	OR [95% CI]	RD [95% CI]
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	0,91 [0,76; 1,11]	0,91 [0,76; 1,11]	-0,005 [-0,02; 0,01]
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	0,96 [0,76; 1,21]	0,96 [0,75; 1,22]	-0,002 [-0,01; 0,01]
Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe	0,84 [0,60; 1,16]	0,83 [0,60; 1,16]	-0,003 [-0,01; 0,003]

##### Zdarzenia niepożądane

Wyniki analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w badaniu DEVOTE dla mediany czasu obserwacji 1,99 roku wskazują, że u porównywalnego odsetka pacjentów w grupie insuliny degludec oraz insuliny glargine występowały zdarzenia niepożądane (39% vs 40%): OR=0,96 [95%CI: 0,87; 1,05], RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01].

Poważne zdarzenia niepożądane zachodziły z porównywalną częstością w obydwu grupach (39% vs 40%): OR=0,95 [95%CI: 0,87; 1,04], RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01].

Stosowanie insuliny degludec było istotnie statystycznie bezpieczniejsze jedynie w zakresie następujących punktów końcowych:

- mniejszej częstości występowania ostrego uszkodzenia nerek (2% vs 3%): OR=0,73 [95%CI: 0,54; 1,00], RD=-0,01 [95%CI: -0,01; -0,00002], wynik osiągnął istotność statystyczną w zakresie parametru bezwzględny;
- mniejszej częstości występowania schorzeń układu krwionośnego i chłonnego (1% vs 2%): OR=0,51 [95%CI: 0,32; 0,79], RD=-0,01 [95%CI: -0,01; -0,003]

Wyniki dla pozostałych zdarzeń niepożądanych były zbliżone między grupami i zostały przedstawione w rozdziale 6. AKL Wnioskodawcy.

### 4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł

#### 4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki i wnioski dotyczące skuteczności leku Tresiba na podstawie AWA Tresiba z 2016 oraz 2020 roku (zlecenie 114/2016 i 319/2020).

#### **Insulina degludec vs insulina glargine, terapia basal-bolus, cukrzyca typu 1 u dorosłych**

##### **(badania BEGIN Basal-Bolus Type 1, BEGIN Flex T1, Birkeland 2011)**

Wyniki porównania bezpośredniego insuliny degludec z insuliną glargine w cukrzycy typu 1 (schemat 'basal-bolus') wskazują na niższą dawkę insuliny bazowej (U/kg) oraz bolus (U/kg) stosowanej na koniec badania w grupie insuliny degludec (odpowiednio WMD=-0,04, 95% CI: -0,07; -0,01, p=0,02 oraz WMD=-0,05, 95% CI: -0,09; -0,01, p=0,008) oraz brak istotnych statystycznie różnic dla pozostałych punktów końcowych dot. skuteczności. Analiza wykazała, że stosowanie insuliny degludec wiąże się również z większym wzrostem jakości życia ocenianym za pomocą kwestionariusza SF-36 w zakresie trzech elementów wymiaru mentalnego: 'ogółem' (MD=3,01, 95% CI 0,31; 5,71), p=0,0311), 'funkcjonowanie społeczne' (MD=8,04, 95% CI 1,86; 14,22), p=0,0121), 'poczucie zdrowia psychicznego' (MD=2,46, 95% CI 0,09; 4,83), p=0,0442).

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<sub>RE</sub>=-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<sub>RE</sub>=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 wskazuje na brak różnic w zakresie liczby zgonów w porównywanych terapiach. Analiza poważnych zdarzeń niepożądanych wykazała porównywalną lub mniejszą liczbę zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem, porównywalną lub mniejszą liczbę poważnych zdarzeń związanych z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi ogółem oraz większą liczbę poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi ogółem w grupie insuliny degludec. Pozostałe wyniki dla punktów końcowych związanych z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi nie wykazały różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine. Nie wykazano również różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zmiany masy ciała. Tym samym profil bezpieczeństwa obu terapii można uznać za porównywalny. Analiza punktów końcowych związanych ze zdarzeniami niepożądanymi wykazała, że stosowanie insuliny degludec powoduje mniejszą częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego ogółem oraz mniejszą liczbę zdarzeń dla następujących punktów końcowych: wymioty, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, zaburzenia układu immunologicznego ogółem. W grupie insuliny degludec obserwowano jednak porównywalne lub częstsze występowanie nieżyty żołądka i jelit, a także większą liczbę zdarzeń niepożądanych mających możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa) oraz zdarzeń związanych z wystąpieniem nieżyty żołądka i jelit. Wyniki porównania dla pozostałych punktów końcowych dot. bezpieczeństwa nie wykazały znamienności statystycznej.

#### **Insulina degludec vs insulina detemir, terapia basal-bolus, cukrzyca typu 1 u dorosłych**

##### **(badanie Davies 2014)**

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) oraz na niższą dawkę insuliny bazowej oraz bolus (U/kg) stosowanej na koniec badania (odpowiednio: MD=-0,05, 95%CI: -0,09; -0,01), p=0,0258 i MD=-0,09, 95%CI: -0,16; -0,02), p=0,0129). Analiza skuteczności dla pozostałych punktów końcowych 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),  $p=0,0165$ ) w grupie komparatora;
- 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. W szczególności, wyniki porównania wskazują na brak różnic pomiędzy insuliną degludec i insuliną detemir w zakresie częstości występowania oraz liczby zdarzeń dla następujących punktów końcowych: zgon, poważne zdarzenia niepożądane i przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Wyniki fazy przedłużonej (52 tyg.) wykazały istotnie statystycznie mniejszą liczbę poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir (IRD=-0,12, 95%CI: -0,229; -0,011),  $p=0,0307$ , IRR=0,657, 95%CI: 0,46; 0,94),  $p=0,0217$ ). Stosowanie insuliny degludec w ww. populacji wiąże się z większą liczbą zdarzeń niepożądanych ogółem, łagodnych zdarzeń niepożądanych oraz bólu głowy. Stosowanie insuliny degludec wiąże się również ze znamienne statystycznie większym przyrostem masy ciała. Wyniki porównania dla pozostałych punktów końcowych dot. bezpieczeństwa nie wykazały znamiennej statystycznej.

### **Insulina degludec vs insulina glargine, terapia skojarzona z OAD, cukrzyca typu 2 u dorosłych**

**(badania BEGIN EASY AM, BEGIN EASY PM, BEGIN FLEX, BEGIN LOW VOLUME, BEGIN Once Long, Zinman 2011)**

Wyniki porównania bezpośredniego insuliny degludec z insuliną glargine w cukrzycy typu 2 (insulina bazowa stosowana w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi) wskazują porównywalną redukcję poziomu HbA1c (p.p.) w grupach insuliny degludec i insuliny glargine. Wykazano większą redukcję poziomu glukozy w osoczu (mmol/l) na czczo (WMD=-0,44, 95%CI: -0,71; -0,17),  $p=0,002$ ; WMD=-0,40, 95%CI: -0,64; -0,16),  $p=0,001$ ) w grupie IDeg. Analiza wyników dla pozostałych punktów końcowych dot. skuteczności nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami. Analiza wykazała większą poprawę jakości życia ocenianą za pomocą kwestionariusza SF-36 dla trzech elementów wymiaru fizycznego ('ogółem' (MD=1,00, 95%CI: 0,10; 2,00),  $p=0,0394$ ), 'funkcjonowanie fizyczne' (MD=1,40, 95%CI: 0,30; 2,40),  $p=0,0091$ ), 'dolegliwości bólowe' (MD=1,60, 95%CI: 0,10; 3,20),  $p=0,0436$ ) oraz jednego elementu wymiaru mentalnego ('witalność', MD=1,50, 95%CI: 0,10; 3,00),  $p=0,0432$ ) w grupie insuliny degludec. Wyniki dot. jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza oceniającego produktywność w cukrzycy wykazały mniejszą poprawę jakości życia w przypadku terapii insuliną degludec dla '*work productivity score*'. 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),  $p=0,02$ , IRRFE=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),  $p=0,005$ , IRDFE=-0,1322, 95%CI: -0,1829; -0,0814),  $p<0,0001$ , IRRFE=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 (IRDFE=-0,1449, 95%CI: -0,2586; -0,00313),  $p=0,0124$ , IRRFE=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),  $p=0,0469$ ).

Analiza bezpieczeństwa wykazała brak różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie występowania zgonów, poważnych zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zmiany masy ciała. Tym samym można uznać, że insulina degludec ma porównywalny profil bezpieczeństwa co insulina glargine. Analiza bezpieczeństwa wykazała również mniejszą liczbę zakażeń górnych dróg oddechowych w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine. Stosowanie insuliny degludec wiąże się z porównywalną lub większą liczbą znaczących sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych. Analiza wyników dla pozostałych punktów związanych z bezpieczeństwem nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami.



## Insulina degludec vs insulina detemir, terapia skojarzona z OAD, cukrzyca typu 2 u dorosłych

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

## Insulina degludec vs insulina detemir u dzieci w wieku od 1 do 17 r.ż. z cukrzycą typu 1.

### (badanie BEGIN Young 1)

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

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

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

Odsetek SAEs uznanych za prawdopodobnie lub możliwie związane ze stosowanym produktem leczniczym wynosił odpowiednio: w grupie IDeg: 5 zdarzeń na 100 pacjentolat, a w grupie IDet: 3 zdarzenia a 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 łąkowe).

## Wybrane informacje na podstawie ChPL Tresiba

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### Zaburzenia układu immunologicznego

Produkty insulinowe mogą powodować reakcje uczuleniowe. Natychmiastowe reakcje uczuleniowe na samą insulinę lub substancje pomocnicze mogą stanowić zagrożenie życia. Po zastosowaniu produktu leczniczego Tresiba rzadko występowała nadwrażliwość (objawiająca się obrzękiem języka i warg, biegunką, nudnościami, uczuciem zmęczenia i swędzeniem) oraz pokrzywka.

#### Hipoglikemia

Hipoglikemia może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności i (lub) drgawek, a w następstwie do przemijającego lub trwałego upośledzenia czynności mózgu, a nawet do śmierci. Objawy hipoglikemii zwykle pojawiają się nagle. Mogą to być: zimne poty, chłodna blada skóra, znużenie, pobudzenie nerwowe lub drżenia, niepokój, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, stan splątania, zaburzenia koncentracji, senność, uczucie silnego głodu, zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i kołatanie serca.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Lipodystrofia (w tym lipohipertrofia, lipoatrofia) i amyloidoza skórna mogą wystąpić w miejscu wstrzyknięcia i spowodować miejscowe opóźnienie wchłaniania insuliny. Ciągła zmiana miejsca wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru może zmniejszyć ryzyko wystąpienia takich reakcji lub im zapobiec.

#### Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwiak, ból, krwawienie, rumień, guzki, obrzęk, przebarwienia, świąd, uczucie ciepła i zgrubienie w miejscu wstrzyknięcia) pojawiały się u pacjentów leczonych produktem leczniczym Tresiba. Reakcje te są zwykle łagodne i przemijające oraz ustępują zazwyczaj w czasie trwania leczenia.

## Dzieci i młodzież

W celu badania właściwości farmakokinetycznych produkt leczniczy Tresiba stosowano u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Bezpieczeństwo stosowania oraz skuteczność produktu leczniczego Tresiba zostały wykazane w długoterminowym badaniu, przeprowadzonym wśród dzieci w wieku powyżej 1. roku życia do poniżej 18 lat. Częstość, rodzaj oraz nasilenie działań niepożądanych wśród dzieci nie wykazują różnic w stosunku do doświadczenia wynikającego ze stosowania produktu w populacji ogólnej (patrz punkt 5.1). Inne szczególne grupy pacjentów Na podstawie informacji pochodzących z badań klinicznych częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u osób w podeszłym wieku i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

### Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Tresiba. Baza VigiAccess raportuje dane dotyczące substancji czynnych, zatem poniższe dane odnoszą się również do innych produktów leczniczych zawierających insulinę degludec. Dotychczas działania niepożądane zostały zgłoszone u 14 171 pacjentów. 7 656 (46%) zgłoszeń pochodziło z Ameryki Północnej i Południowej, 3 210 (26%) z Azji, zaś 3 096 (22%) z Europy. W ostatnich latach najwięcej działań zareportowano w 2018 roku – 3 092 (22% wszystkich zgłoszeń), 2017 r. – 2 430 zgłoszeń (17%) oraz w 2019 roku – 2 320 (16% wszystkich zgłoszeń). W bieżącym roku 2023 zgłoszono 483 zdarzenia (3% zgłoszeń).

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane odnosiły się do zwiększonego stężenia glukozy we krwi/hiperglikemii.

**Tabela 22. Zestawienie wybranych DN po zastosowaniu leku Tresiba wg WHO (na dzień 19.04.2023 r.)**

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
<b>Diagnostyka</b>	<b>4 843 (20%)</b>
zwiększone stężenie glukozy we krwi	2 856
spadek poziom glukozy we krwi	925
Nieprawidłowy poziom glukozy	470
wzrost wagi	355
<b>Zaburzenia odżywiania i metabolizmu</b>	<b>3 632 (15%)</b>
hipoglikemia	2 264
hiperglikemia	676
nieodpowiednia kontrola choroby	287
cukrzycowa kwasica ketonowa	149
<b>Zaburzenia ogólne</b>	<b>3 032 (12%)</b>
nieefektywność leku	615
ból w miejscu podania	216
osłabienie	200
zmęczenie	184

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>)

#### 4.2.3.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W dniu 19.04.2023 r. przeszukano strony: URPL, EMA, FDA w celu odnalezienia komunikatów bezpieczeństwa związanych z zastosowaniem ocenianej technologii, przy wykorzystaniu słów kluczowych: Tresiba, insulin degludec.

Nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa leku Tresiba skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania insuliny degludec (Tresiba) w leczeniu:

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

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów w porównaniu z insuliną glargine i insuliną detemir w perspektywie NFZ oraz wspólnej (NFZ i pacjenta). Jedyny kosztami różniącymi w modelu były koszty insuliny długo działających.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – populacja DM1, perspektywa wspólna

Parametr	Insulina degludec	Insulina detemir	Insulina glargine
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)			
Koszt leczenia [zł]	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł]		■	■

Zgodnie z analizą wnioskodawcy roczna terapia insuliną degludec

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – populacja DM2, perspektywa wspólna

Parametr	Insulina degludec	Insulina detemir	Insulina glargine
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)			
Koszt leczenia [zł]	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł]		■	■

Zgodnie z analizą wnioskodawcy roczna terapia insuliną degludec jest

### 5.2.1. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanego leku nad refundowanymi komparatorami, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Urzędowa cena zbytu wynikająca z art. 13 ust. 3 UoR wynosi wg wnioskodawcy

### 5.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości uwzględniono dwa scenariusze dotyczące alternatywnych dawek insulin.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Populacja zgodna z wnioskiem, jednak badanie kliniczne obejmuje znacznie węższą populację, tj. pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Wnioskodawca nie porównał się z refundowanym preparatem Ryzodeg (mieszanka insuliny degludec i aspart)
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Wnioskodawca przedstawił CMA
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W CMA przyjęto roczny horyzont czasowy. Długość horyzontu czasowego dopuszczalna w CMA
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przedstawiono jednokierunkową analizę wrażliwości

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, typ i struktura modelu oraz długość horyzontu czasowego prawidłowe. Wnioskodawca nie porównał się jednak z refundowanym preparatem Ryzodeg (mieszanka insuliny degludec i aspart). Wnioskodawca słusznie wskazuje, że terapia z wykorzystaniem Tresiba jest gorsza od terapii z wykorzystaniem Ryzodeg, zatem zasadne jest porównanie co najmniej kosztów tych terapii (patrz rozdział 5.3.4 *Obliczenia własne Agencji*).

#### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

#### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną i dołączył raport z walidacji. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Wnioskodawca przedstawił przegląd innych analiz ekonomicznych. Należy zwrócić uwagę na analizę Dawoud 2017, której wyniki wskazują na mniejszą skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insulinami detemir i glargine w populacji pacjentów DM1 (10,99 QALY vs. 11,03-11,09 QALY w zależności od komparatora i dawkowania). Zgodnie z informacją wnioskodawcy analiza opiera się na metaanalizie 28 badań RCT.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

#### Uwzględnienie RSS dla komparatorów

Analitycy Agencji postanowili uwzględnić ewentualne RSS zaproponowane dla insuliny detemir i glargine. Należy zaznaczyć, że Agencja nie ma dostępu do ostatecznie zawartych umów RSS, a jedynie do propozycji załączanych do wniosków refundacyjnych. Dodatkowo analizowane wnioski pochodzą z lat 2013-2016. W analizie nie uwzględniono leku Toujeo (insulina glargine), ponieważ nie był on oceniany przez Agencję<sup>4</sup>.

Tabela 26. Wyniki analizy uwzględniającej ewentualne RSS dla komparatorów – populacja DM1

Parametr	Insulina degludec	Insulina detemir	Insulina glargine
<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)</b>			
Koszt leczenia [zł]	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł]		■	■
<b>Perspektywa NFZ</b>			
Koszt leczenia [zł]	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł]		■	■

Roczna terapia insuliną degludec jest ■ w populacji pacjentów DM1 z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta). Z kolei z perspektywy NFZ terapia insuliną degludec jest ■

Tabela 27. Wyniki analizy uwzględniającej ewentualne RSS dla komparatorów – populacja DM2

Parametr	Insulina degludec	Insulina detemir	Insulina glargine
<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)</b>			
Koszt leczenia [zł]	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł]		■	■
<b>Perspektywa NFZ</b>			
Koszt leczenia [zł]	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł]		■	■

Roczna terapia insuliną degludec jest ■ w populacji pacjentów DM2 z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta). Z kolei z perspektywy NFZ terapia insuliną degludec jest ■

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanego leku nad refundowanymi komparatorami, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Urzędowa cena zbytu wynikająca z art. 13 ust. 3 UoR wynosi ■

<sup>4</sup> Przyjęto zerową sprzedaż produktu Toujeo na potrzeby oszacowania ważonego kosztu jednostki insuliny glargine.

## Porównanie kosztów z preparatem Ryzodeg

Mimo wezwania wnioskodawca nie przedstawił porównania z refundowanym preparatem Ryzodeg (mieszanka insuliny degludec i aspart). Wnioskodawca słusznie wskazuje, że terapia preparatem Ryzodeg jest lepsza od terapii Tresiba, ponieważ pozwala na mniejszą liczbę wstrzyknięć oraz większą wygodę stosowania. Zasadne zatem jest co najmniej porównanie kosztów tych terapii. W analizie przedstawionej w 2019 przez tego samego wnioskodawcę stosowanie Ryzodeg porównano ze stosowaniem refundowanych LAA (nr sprawy OT.4330.5.2019). Analitycy przyjęli zużycie LAA, insuliny krótko działającej, pasków oraz igieł za ww. AWA. Koszty na podstawie modelu wnioskodawcy, z wyjątkiem kosztów lancetów, które przyjęto za AW Ryzodeg Roczny horyzont czasowy (53 tygodnie).

Tabela 28. Wyniki analizy względem Ryzodeg – populacja DM1 dzieci

Koszt	Ryzodeg	Tresiba	Koszt Inkrementalny
<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)</b>			
LAA	■	■	■
Insuliny krótko działające	■	■	■
Paski i lancety	■	■	■
Igły	■	■	■
SUMA	■	■	■
<b>Perspektywa NFZ</b>			
LAA	■	■	■
Insuliny krótko działające	■	■	■
Paski i lancety	■	■	■
Igły	■	■	■
SUMA	■	■	■

Roczna terapia preparatem Tresiba jest ■ od terapii preparatem Ryzodeg w populacji DM1 dzieci. ■

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanego leku nad refundowanymi komparatorami, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Należy jednak zwrócić uwagę, że z uwagi na mniejszą liczbę wstrzyknięć oraz większą wygodę stosowania preparatu Ryzodeg, a co za tym idzie większą użyteczność u pacjentów stosujących Ryzodeg, terapia lekiem Tresiba jest gorsza od terapii lekiem Ryzodeg. Urzędowa cena zbytu wynikająca z art. 13 ust. 3 UoR wynosi ■

Tabela 29. Wyniki analizy względem Ryzodeg – populacja DM1 dorośli

Koszt	Ryzodeg	Tresiba	Koszt Inkrementalny
<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)</b>			
LAA	████████	████████	████████
Insuliny krótko działające	████████	████████	████████
Paski i lancety	████████	████████	████████
Igły	████████	████████	████████
SUMA	████████	████████	████████
<b>Perspektywa NFZ</b>			
LAA	████████	████████	████████
Insuliny krótko działające	████████	████████	████████
Paski i lancety	████████	████████	████████
Igły	████████	████████	████████
SUMA	████████	████████	████████

Roczna terapia preparatem Tresiba jest ██████████ od terapii preparatem Ryzodeg w populacji DM1 dorosłych.

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanego leku nad refundowanymi komparatorami, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Należy jednak zwrócić uwagę, że z uwagi na mniejszą liczbę wstrzyknień oraz większą wygodę stosowania preparatu Ryzodeg, a co za tym idzie większą użyteczność u pacjentów stosujących Ryzodeg, terapia lekiem Tresiba jest gorsza od terapii lekiem Ryzodeg. Urzędowa cena zbytu wynikająca z art. 13 ust. 3 UoR wynosi ██████████



Tabela 30. Wyniki analizy względem Ryzodeg – populacja DM2

Koszt	Ryzodeg	Tresiba	Koszt Inkrementalny
<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)</b>			
LAA	████████	████████	████
Insuliny krótko działające	I	████████	████████
Paski i lancety	████████	████████	████████
Igły	████████	████████	████████
SUMA	████████	████████	████████
<b>Perspektywa NFZ</b>			
LAA	████████	████████	████████
Insuliny krótko działające	I	████████	████████
Paski i lancety	████████	████████	████████
Igły	████	████	████
SUMA	████████	████████	████████

Roczna terapia preparatem Tresiba jest ██████████ od terapii preparatem Ryzodeg w populacji DM2. ██████████

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanego leku nad refundowanymi komparatorami, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Należy jednak zwrócić uwagę, że z uwagi na mniejszą liczbę wstrzyknień oraz większą wygodę stosowania preparatu Ryzodeg, a co za tym idzie większą użyteczność u pacjentów stosujących Ryzodeg, terapia lekiem Tresiba jest gorsza od terapii lekiem Ryzodeg. Urzędowa cena zbytu wynikająca z art. 13 ust. 3 UoR wynosi ██████████

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o rozszerzeniu warunków (wskazań refundacyjnych) finansowania ze środków publicznych insuliny degludec zawartej w leku Tresiba w leczeniu cukrzycy. Wyróżniono następujące populacje:

- cukrzyca typu I u dorosłych;
- cukrzyca typu II u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq 8\%$ ;
- cukrzyca typu II 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);
- cukrzyca typu I u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży;
- cukrzyca typu II u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq 8\%$ ;
- cukrzyca typu II 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;
- cukrzyca u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

W ramach AWB wnioskodawcy oceniono etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji.

#### Perspektywa

Wnioskodawca wykonał analizę z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Dodatkowo przeprowadzono oszacowania z perspektywy wspólnej - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

#### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

#### Scenariusze i warianty

Istniejący

- finansowanie na obecnych zasadach: zastosowanie insuliny detemir i insuliny glargine u pacjentów z populacji docelowej, rozumianej jako całość.

Nowy

- przejście rynku przez insulinę degludec na poziomie obowiązującym przed wygaśnięciem decyzji refundacyjnej, a więc na podstawie najbardziej aktualnych danych sprawozdawczych DGL (styczeń-październik 2022) – 18,25% w sprzedaży IU.

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 warianty, zależne od szacowanej wielkości populacji docelowej.

#### Analiza wrażliwości

Poza analizą podstawową wnioskodawca przeprowadził również analizę wrażliwości dla odsetka chorych stosujących długodziałające insuliny bezpłatnie oraz danych przekazanych przez Agencję.

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja i udziały

Liczebność populacji docelowej oszacowano ekstrapolując dane NFZ dotyczące liczby dorosłych, dzieci i młodzieży z cukrzycą, stosujących długodziałające analogi insuliny. W tym celu wykorzystano roczne dane o liczbie sprzedanych opakowań poszczególnych preparatów, zawierających insulinę degludec, insulinę detemir, insulinę glargine i insulinę degludec + insulinę aspart w latach 2020 i 2021. W przypadku roku 2022 posłużono się danymi sprawozdawczymi z miesięcy styczeń–październik 2022. Poddano je ekstrapolacji tym samym uzyskując dane roczne. Następnie ilości poszczególnych opakowań przemnożono przez zawarte w nich ilości jednostek insuliny, co pozwoliło na uzyskanie liczby sprzedanych w danym roku jednostek insuliny.

Uzyskane wyniki ekstrapolowano na lata 2023 i 2024, posługując się funkcją logarytmiczną – wariant prawdopodobny. Wyniki, dotyczące liczby sprzedanych jednostek insuliny na przestrzeni lat ekstrapolowano również trendem liniowym uzyskując wariant maksymalny. W przypadku scenariusza minimalnego przyjęto, że przewidywana liczba chorych, wymagających leczenia insuliną długodziałającą w I i II roku analizy będzie stała i równa liczbie chorych leczonych w 2022 roku.

Wielkość docelowej populacji chorych kwalifikujących się do leczenia insuliną degludec w wariantcie podstawowym analiz oszacowano na:

- 93,4 tys. chorych w I i 96,3 tys. chorych w II roku analizy w wariantcie prawdopodobnym,
- 92,1 tys. chorych w I i II roku analizy w wariantcie minimalnym,
- 98,4 tys. chorych w I roku i 106,0 tys. w II roku analizy w wariantcie maksymalnym.

Roczną liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana oszacowano na podstawie najbardziej aktualnych danych sprawozdawczych DGL (styczeń–październik 2022) – sztywny udział 18,25% w sprzedaży IU na **17 045** i **17 573** odpowiednio w I i II roku analizy.

W tym miejscu należy zwrócić uwagę, że w ramach uzupełnień wnioskodawca przedstawił również alternatywne scenariusze uwzględniające oszacowania analityków Agencji w zakresie liczebności pacjentów stosujących produkt lecznicze zawierające długodziałające analogi insuliny ludzkich LAA. W ostatnim w pełni sprawozdanym roku – 2021, łączna liczba pacjentów stosujących LAA wyniosła **166 047** z których **27 969** stosowało produkt leczniczy Tresiba. Należy więc wskazać, że prawdopodobna liczba pacjentów może być wyższa niż oszacowania wnioskodawcy, z uwagi na fakt, że w pierwszym roku refundacji (kwiecień – grudzień 2019) produkt Tresiba został zrealizowany u niemal 11 tys. pacjentów.

Należy jednoznacznie również wskazać, że model leczenia cukrzycy ulega znacznym zmianom, na przestrzeni ostatnich kilku lat jest to widoczne w refundacji. Wizualizację dynamicznie zmieniających się udziałów opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu cukrzycy przedstawiono w rozdziale **3.3.3 Opcje terapeutyczne**.

### Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty terapii. Pozostałe koszty związane z: rozpoznaniem i monitorowaniem, 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.

Koszty substancji czynnych oszacowano na podstawie danych z Obwieszczenia MZ.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym jak we wniosku	93 413	96 307
Pacjenci <sup>5</sup> stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	17 045	17 573

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (zł)

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
<b>Scenariusz nowy</b>				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
<b>Koszty produktu Tresiba zawierającego insulinę degludec</b>				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Tresiba, w wariantcie prawdopodobnym w perspektywie NFZ jest neutralne finansowo, wiąże się jednak z dodatkowymi wydatkami po stronie pacjentów. Łączne wydatki płatnika związane wyłącznie z kosztem Tresiba wyniosą w wariantcie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [redacted].

<sup>5</sup> wnioskodawca w analizie przyjmuje de facto wielkość sprzedaży międzynarodowych jednostek insuliny przeliczoną na liczbę pacjentów z założeniem, że pacjent rozumiany jest jako 40 IU insuliny dziennie, w jednym z wariantów AW posłużono się rzeczywistymi danymi o populacji przekazanymi przez Agencję

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	w jednym z wariantów analizy wykorzystano dane opracowane i przekazane przez Agencję
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	horyzont analizy zgodny z wymaganiami ustawowymi oraz Rozporządzeniem MZ
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	wnioskodawca wykorzystał obwieszenie aktualne na maj 2023 r., więc zwrócono uwagę na zmianę względem sytuacji z dnia złożenia wniosku
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	wnioskodawca przedstawił oszacowania na podstawie zmian zrefundowanych jednostek insuliny, w analizie posłużono się również danymi przekazanymi przez Agencję, jednak z uwagi na dynamikę zmian rynku LAA oraz rynku produktów stosowanych w leczeniu cukrzycy prognozowanie zmian jest utrudnione
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	porównano się z innymi insulinami LAA
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	dane dotyczące praktyki klinicznej pozyskane od NFZ zostały przedstawione w rozdziale 3.3
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	wnioskodawca nie przedstawił oszacowania wielkości przyszłej sprzedaży w odniesieniu do opakowań
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	rozdział 3.1.2 <i>Wnioskowane warunki objęcia refundacją</i>
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	rozdział 3.1.2 <i>Wnioskowane warunki objęcia refundacją</i>
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	należy jednak wskazać, że w związku z szerokim zakresem zmian przedstawionych w aneksie do analiz zasadne byłoby zmodyfikowanie wariantu podstawowego analiz szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.3.2

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie AWB.

Wnioskodawca wskazuje, że liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia insuliną degludec w dwóch kolejnych latach oszacowano na podstawie danych sprawozdawczych, dotyczących insulin długodziałających, przeliczonych na liczbę sprzedanych jednostek insuliny. Dane te następnie ekstrapolowano przy zastosowaniu różnych funkcji. Ponadto przyjęto upraszczające założenie, że w leczeniu populacji docelowej po wygaśnięciu decyzji refundacyjnej dla preparatów Tresiba u chorych leczonych tymi produktami do końca 2022 roku stosowane są obecnie insulina detemir i insulina glargine. Zakończenie refundacji produktów Tresiba nie wpłynęło na rynek sprzedaży insuliny degludec w połączeniu z insuliną aspart (Ryzodeg). W rzeczywistości chorzy stosujący insulinę degludec przed wygaśnięciem decyzji refundacyjnej prawdopodobnie wykupili więcej opakowań w grudniu 2022 lub stosują obecnie insulinę degludec na rynku prywatnym (tym samym nie powodując obciążeń dla płatnika). Strukturę rynku w ramach scenariusza istniejącego przyjęto zgodnie z historycznymi udziałami. Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

Analitycy zwracają uwagę, że oszacowania populacji docelowej w analizie podstawowej według wnioskodawcy opierają się wyłącznie na jednym źródle, które pomimo wysokiej wiarygodności (dane NFZ) na poziomie dostępności w domenie publicznej nie było precyzyjnym źródłem danych dla analizowanego problemu decyzyjnego. Wnioskodawca przedstawił jednak wariant analizy wrażliwości w oparciu o dane przekazane przez Agencję w ramach wezwania do uzupełnień. Dyskusyjnym było założenie, zgodnie z którym skojarzenie insuliny degludec z insuliną aspart w jednym produkcie (Ryzodeg) stanowi izolowany rynek pacjentów względem produktu Tresiba zawierającego wyłącznie insulinę degludec. Należy wskazać, że część pacjentów która stosowała insulinę degludec w ramach kompleksowej insulinoterapii po wejściu do refundacji produktu Ryzodeg mogła przejść na stosowanie skojarzenia zabezpieczającego pacjentów przed jednym dodatkowym uknięciem związanym z podaniem insuliny aspart.

Należy również jednoznacznie wskazać, że przyjęcie znacznych uproszczeń związanych z:

- założeniem pełnej odpowiedzi na leczenie pacjentów,
- braku uwzględnienia w modelu czynnika ludzkiego w postaci odstępstw u części pacjentów od przestrzegania zaleceń lekarskich,
- nieodwzorowania rzeczywistej praktyki klinicznej obejmującej częste zmiany podejścia polegające na intensyfikacji leczenia lub czasowej deeskalacji,
- nieuwzględnienia w ramach modelu śmiertelności pacjentów,

stanowi ograniczenia wnioskowania, które co do zasady mogą nie pozwolić na wiarygodne odniesienie się do przyszłego całkowitego wpływu na budżet ocenianej technologii medycznej po objęciu jej finansowaniem.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości wnioskodawcy przeprowadzono zasadniczo w ramach uzupełnienia analizy, gdzie wskazano założenia dla następujących scenariuszy:

- SA1 – dla odsetka chorych stosujących długodziałające insuliny bezpłatnie na podstawie danych DGL;
- SA2 – przyjętej liczebności populacji – uwzględniono ekstrapolację logarymiczną 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 r.;
- SA3B – aktualizacja cen i limitów zgodnie z planowanym Obwieszczeniem aktualnym na maj 2023 r. (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.

Z perspektywy NFZ wnioskowanie zmienia się istotnie w wariantach SA1 oraz SA5, w których objęcie refundacją wiąże się odpowiednio [redacted] rocznie oraz [redacted] rocznie. Z perspektywy wspólnej największe zmiany odnotowano w przypadku przyjęcia danych sprzedażowych za styczeń-grudzień 2022 ([redacted] rocznie) oraz dla wariantu z uwzględnieniem różnic dawkowania długodziałających analogów insuliny na podstawie danych DGL i danych przedstawionych przez Agencję ([redacted] niż w analizie podstawowej).

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy wykazała pewne ograniczenia, które potencjalnie mogą wpływać na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analiza weryfikacyjna wykazała, że przyjęte założenia wymagałyby modyfikacji i/lub głębszego zbadania w oparciu o szczegółowe dane, jednak prawdopodobnie ze względu na finansowe działanie grup limitowych wynik neutralności finansowej w perspektywie NFZ można uznać za wiarygodny.

## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Tresiba będzie mieć neutralny wpływ na wydatki płatnika. Jednak wnioskodawca wychodząc naprzeciw oczekiwaniom, mając na uwadze wariant analizy wrażliwości uwzględniających koszty związane z opakowaniami wydawanymi bezpłatnie w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet przedstawił analizę racjonalizacyjną, zgodnie z wymogami art. 25 pkt 14 lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Proponowane rozwiązanie polega na możliwości obniżenia limitu finansowania, która wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanej substancji czynnej certolizumab pegol. W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 ustawy o refundacji, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Wdrożenie proponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego pozwoli na uwolnienie środków publicznych w kwocie 5,6 mln zł rocznie, tj. łącznie 11,2 mln zł w horyzoncie 2 lat.



## 8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania insuliny degludec w leczeniu pacjentów z cukrzycą przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>, <https://www.canada.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.04.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Tresiba” oraz „degludec”. Wyszukiwanie ograniczono do rekomendacji w języku angielskim, wydanych w ciągu ostatnich 5 lat (lata 2018-2023). Starsze rekomendacje opisano w APD wnioskodawcy na str. 113-115.

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne dla leku Tresiba, wszystkie są pozytywne. Trzy spośród czterech rekomendacji odnoszą się do leczenia cukrzycy u pacjentów dorosłych, młodzieży oraz dzieci powyżej 1 roku życia, a jedna rekomendacja dotyczy leczenia cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku 1-17 lat. W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły.

**Tabela 34. Rekomendacje refundacyjne dla insuliny degludec (Tresiba) wydane w latach 2018-2023**

Organizacja, rok	Oceniane wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>AWMSG, 2022</b>	Cukrzyca u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1 roku życia	<b>Rekomendacja pozytywna</b> <u>Uzasadnienie:</u> nie podano
<b>HAS, 2019</b>	Cukrzyca u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1 roku życia	<b>Rekomendacja pozytywna</b> <u>Uzasadnienie:</u> Tresiba dostarcza znaczącej dodatkowej korzyści zdrowotnej w zakresie bezpieczeństwa w porównaniu z insuliną glargine u pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 z wysokim ryzykiem hipoglikemii.
<b>HAS, 2018</b>	Cukrzyca typu 1 u dzieci (1-17 lat)	<b>Rekomendacja pozytywna</b> <u>Uzasadnienie:</u> Wysoka korzyść kliniczna w leczeniu cukrzycy typu 1 u dzieci, ale lek nie wykazuje przewag w stosunku do insuliny detemir.
<b>G-Ba, 2019</b>	Cukrzyca u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1 roku życia	<b>Rekomendacja pozytywna</b> <u>Uzasadnienie:</u> Aktualizacja wcześniej wydanej rekomendacji, m.in. w zakresie zaakceptowanego wskazania. Lek nie wykazuje dodatkowych korzyści w porównaniu z przyjętymi komparatorami.

## 9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 35. Warunki finansowania leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA, Tresiba 100 j./ml

Państwo	Dostępność w obrocie	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■	■
Belgia	■	■	■	■
Bułgaria	■	■	■	■
Chorwacja	■	■	■	■
Cypr	■	■	■	■
Czechy	■	■	■	■
Dania	■	■	■	■
Estonia	■	■	■	■
Finlandia	■	■	■	■
Francja	■	■	■	■
Grecja	■	■	■	■
Hiszpania	■	■	■	■
Holandia	■	■	■	■
Irlandia	■	■	■	■
Islandia	■	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■	■
Litwa	■	■	■	■
Luksemburg	■	■	■	■
Łotwa	■	■	■	■
Malta	■	■	■	■
Niemcy	■	■	■	■
Norwegia	■	■	■	■
Portugalia	■	■	■	■
Rumunia	■	■	■	■
Słowacja	■	■	■	■
Słowenia	■	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■	■
Szwecja	■	■	■	■
Węgry	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, wnioskowana technologia jest finansowana

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

## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 14 lutego 2023 r., znak PLR.4500.94.2023.2.JDZ (data wpływu do AOTMiT 14.02.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 poz. 463) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Tresiba (insulinum degludecum), 100 j./ml, 10 wkładów 3 ml, GTIN: 05712249124441

w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego. Zostało ono wskazane jako:

- Cukrzyca typu I 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),
- Cukrzyca typu I u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży. Cukrzyca typu 2 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq 8\%$  oraz cukrzyca 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 cukrzyca u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

Dodatkowo, w zleceniu Minister Zdrowia zwrócił się z prośbą o przedstawienie informacji w zakresie przesłanek odnośnie do złagodzenia kryteriów refundacyjnych w stosunku do wartości HbA1C w perspektywie ostatnich rozszerzeń wskazań dla leków flozynowych, analogów GLP-1 oraz połączeń insulin z analogami GLP-1.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 30 marca 2023 r., znak OT.423.0.2.2022.13.MRd. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 24.04.2023 r.

### 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.

W cukrzycy typu 2 wydzielanie insuliny zostaje zachowane, ale jest niedostateczne w stosunku do potrzeb, z uwagi na oporność tkanek na jej działanie. Czynniki ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 są:

- predyspozycje genetyczne: występowanie choroby w rodzinie (rodzice bądź rodzeństwo);
- czynniki środowiskowe: nadwaga oraz otyłość (zwłaszcza brzuszna, BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> i/lub obwód w talii  $>80$  cm (kobiety);  $>94$  cm (mężczyźni); mała aktywność fizyczna, nieodpowiednia dieta (uboga w błonnik, warzywa oraz owoce, zawierająca duże ilości węglowodanów i tłuszczów);
- cukrzyca ciążowa;
- nadciśnienie tętnicze ( $\geq 140/90$  mm Hg);
- dyslipidemia (stężenie cholesterolu frakcji HDL  $<40$  mg/dl ( $>1,0$  mmol/l) i/lub trójglicerydów  $>150$  mg/dl ( $> 1,7$  mmol/l)).

Cukrzyca typu 2 w połowie przypadków przebiega bezobjawowo. Objawy pojawiają się w następstwie wzrastającego stężenia glukozy we krwi i mogą wystąpić dopiero po kilku latach. Do klasycznych objawów cukrzycy typu 2 zalicza się: osłabienie i senność spowodowane odwodnieniem, spadek masy ciała, zwiększone oddawanie moczu (poliuria) oraz nadmierne pragnienie (polidypsja). Mogą także wystąpić ropne zakażenia skóry lub zakażenia układu moczowo-płciowego.

Niekontrolowana cukrzyca prowadzi do rozwoju przewlekłych powikłań, zwłaszcza sercowo-naczyniowych, które są główną przyczyną zgonów chorych. Sprzyjają im również zaburzenia gospodarki węglowodanowej.

Najistotniejszy wpływ na rokowanie w cukrzycy typu 2 mają powikłania sercowo-naczyniowe. Chociaż cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, to w razie wystąpienia powikłań

makroangiopatycznych intensywnie leczenie hipoglikemizujące nie przynosi tak istotnych korzyści jak leczenie nadciśnienia tętniczego. Dlatego większej wagi nabiera rozpoznawanie stanu przedcukrzycowego i postępowanie behawioralne, mające udowodnioną skuteczność w zapobieganiu lub opóźnianiu rozwoju cukrzycy typu 2.

Nie oceniono dotychczas wpływu wieloletniej ścisłej kontroli glikemii rozpoczynanej u chorych bez makroangiopatii na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych, ale wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu, nawet jeśli w przebiegu bardziej zaawansowanej cukrzycy wyrównanie glikemii nie różniło się od osiąganego w grupie kontrolnej. Tak więc dobre wyrównanie glikemii, obok właściwego leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, pozostaje ważnym celem postępowania u tych chorych.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Vimetso wskazał insulinę glarginę i insulinę detemir. Wybór opiera na wytycznych praktyki klinicznej oraz brzmieniu wnioskowanego wskazania refundacyjnego.

Zdaniem analityków Agencji, wybór insuliny detemir oraz insuliny glargine jest prawidłowy. Jednakże, komparatorami w rozumieniu Ustawy o Refundacji są wszystkie leki refundowane w grupie limitowej 14.3 (hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny), zatem pominięto preparat stanowiący mieszanekę insuliny degludec i aspart (produkt leczniczy Ryzodeg).

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskodawca odnalazł 1 badanie RCT DEVOTE (publikacja Marso 2017) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glarginę na podstawie twardych punktów końcowych. Celem badania DEVOTE było potwierdzenie profilu bezpieczeństwa insuliny degludec w zakresie zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu do insuliny glargine w sytuacji, kiedy leki te stosowane są razem z leczeniem standardowym u kobiet i mężczyzn z cukrzycą typu 2 oraz wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Zgodnie z wynikami badania DEVOTE, insulina degludec była co najmniej tak samo skuteczna co insulina glargine dla:

- złożonego punktu końcowego (pierwszorzędowego), tj.:
  - ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego, dotyczącego zdarzeń sercowo-naczyniowych (tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonym zgonem lub udaru niezakończonym zgonem), które było zbliżone w obydwu grupach: HR=0,91 [95%CI: 0,78; 1,06], p<0,001. Wynik ten potwierdza hipotezę noninferiority.
  - u zbliżonego odsetka chorych w obydwu grupach odnotowano wystąpienie zdarzeń wchodzących w skład złożonego punktu końcowego (9% vs 9%): OR=0,91 [95%CI: 0,77; 1,06]; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,005];
- rozszerzonego, złożonego punktu końcowego, dotyczącego zdarzeń sercowo-naczyniowych (uwzględniającego zdarzenia wchodzące w skład złożonego punktu końcowego oraz dodatkowo niestabilną dławicę piersiową prowadzącą do hospitalizacji chorego), tj.:
  - ryzyko wystąpienia rozszerzonego punktu końcowego było porównywalne w obydwu grupach: HR=0,92 [95%CI: 0,80; 1,05],
  - zdarzenia te występowały ze zbliżoną częstością w grupie insuliny degludec oraz glargine (10% vs 11%): OR=0,91 [95%CI: 0,79; 1,06], RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,01].

Stosowanie insuliny degludec okazało się istotnie statystycznie skuteczniejsze w zakresie następujących zdarzeń dotyczących hipoglikemii:

- liczba zdarzeń/100 pacjento-lat ciężkiej hipoglikemii była IS mniejsza w grupie insuliny degludec w porównaniu z grupą insuliny glargine: 3,70 vs 6,25, IRR=0,60 [95%CI: 0,48; 0,76], p<0,001;
- z IS mniejszą częstością w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glarginę występowały:
  - ciężka hipoglikemia potwierdzona przez komisję orzekającą o zdarzeniach (5% vs 7%): OR=0,73 [95%CI: 0,60; 0,89], p=0,001; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,01], p=0,001;
  - nocna ciężka hipoglikemia (1% vs 2%): OR=0,52 [95%CI: 0,35; 0,77], p=0,001; RD=-0,01 [95%CI: -0,01; -0,004], p=0,0008;

## Analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z wynikami badania DEVOTE ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny było zbliżone w grupie DEG oraz GLA: HR=0,91 [95%CI: 0,76; 1,11]. W obydwu grupach odnotowano też porównywalny odsetek zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (5% vs 6%): OR=0,91 [95%CI: 0,75; 1,11], RD=-0,005 [95%CI: -0,02; 0,01],

Wykazano porównywalne ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupach DEG i GLA: HR=0,96 [95%CI: 0,76; 1,21]. W obydwu grupach odnotowano ponadto zbliżony odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (4% vs 4%): OR=0,96 [95%CI: 0,75; 1,22], RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,01],

Wykazano porównywalne ryzyko zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe w grupie DEG oraz GLA: HR=0,84 [95%CI: 0,60; 1,16]. Występowanie zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe raportowano z porównywalną częstością (2% vs 2%): OR=0,83 [95%CI: 0,60; 1,16]; RD=-0,003 [95%CI: -0,01; 0,003].

Wyniki analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w badaniu DEVOTE dla mediany czasu obserwacji 1,99 roku wskazują, że u porównywalnego odsetka pacjentów w grupie insuliny degludec oraz insuliny glargine występowały zdarzenia niepożądane (39% vs 40%): OR=0,96 [95%CI: 0,87; 1,05], RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01].

Poważne zdarzenia niepożądane zachodziły z porównywalną częstością w obydwu grupach (39% vs 40%): OR=0,95 [95%CI: 0,87; 1,04], RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01].

Stosowanie insuliny degludec było istotnie statystycznie bezpieczniejsze jedynie w zakresie następujących punktów końcowych:

- mniejszej częstości występowania ostrego uszkodzenia nerek (2% vs 3%): OR=0,73 [95%CI: 0,54; 1,00], RD=-0,01 [95%CI: -0,01; -0,00002], wynik osiągnął istotność statystyczną w zakresie parametru bezwzględnego;
- mniejszej częstości występowania schorzeń układu krwionośnego i chłonnego (1% vs 2%): OR=0,51 [95%CI: 0,32; 0,79], RD=-0,01 [95%CI: -0,01; -0,003].

## Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań

Wnioskodawca przekazał uzupełnienia do analiz w formie aneksu, w którym przedstawiono kluczowe wyniki i wnioski pochodzące z AWA Tresiba z 2016 r. i 2020 r.

### Cukrzyca typu 1 u dorosłych – DEG vs GLA

Wyniki porównania bezpośredniego insuliny degludec z insuliną glargine w cukrzycy typu 1 wskazują na brak IS 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 i porównywalną lub mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie DEG w porównaniu z GLA;
- porównywalną lub większą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem i większą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii dziennej w grupie DEG

Profil bezpieczeństwa obu terapii można uznać za porównywalny.

### Cukrzyca typu 1 u dorosłych – DEG vs DET

W bezpośrednim porównaniu DEG z DEG w cukrzycy typu 1 wykazano przewagę DEG w zakresie redukcji poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) zarówno w 26 tyg. jak i 52 tyg. 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 i potwierdzonej hipoglikemii ogółem w grupie DEG;
- większą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii dziennej w grupie DEG.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że DEG i insulina DET mają zbliżony profil bezpieczeństwa.

### Cukrzyca typu 2 u dorosłych – DEG vs GLA

Wyniki porównania bezpośredniego DEG z GLA w cukrzycy typu 2 wskazują na porównywalną redukcję poziomu HbA1c 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, mniejszą częstość występowania i mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine;
- mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem w grupie DEG względem GLA,

Można uznać, że insulina degludec ma porównywalny profil bezpieczeństwa co insulina glargine.

#### Cukrzyca typu 1 u dzieci – DEG vs DET

Analiza skuteczności dla porównania insuliny degludec z insuliną detemir wykazała brak różnic pomiędzy DEG i DET w zakresie redukcji HbA1c w stosunku do wartości wyjściowych (po 26 i 52 tyg. leczenia);

Ocena bezpieczeństwa wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy DEG i DET.

#### Podsumowanie

Biorąc pod uwagę AKL oraz dostarczony przez Wnioskodawcę aneks, aktualnie nie ma wysokiej jakości dowodów na skuteczność kliniczną dla porównań DEG vs DET w leczeniu cukrzycy typu 2 osób dorosłych, DEG vs GLA w leczeniu dzieci z cukrzycą typu 1, DEG vs GLA oraz DEG vs DET w leczeniu dzieci z cukrzycą typu 2.

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów w porównaniu z insuliną glargine i insuliną detemir w perspektywie NFZ oraz wspólnej (NFZ i pacjenta). Jedyne koszty różniące w modelu były koszty insuliny długo działających.

Zgodnie z analizą wnioskodawcy roczna terapia insuliną degludec [redacted]

Zgodnie z analizą wnioskodawcy roczna terapia insuliną degludec jest [redacted]

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanego leku nad refundowanymi komparatorami, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Urzędowa cena zbytu wynikająca z art. 13 ust. 3 UoR wynosi wg wnioskodawcy [redacted]

Analitycy Agencji postanowili uwzględnić ewentualne RSS zaproponowane dla insuliny detemir i glargine. Należy zaznaczyć, że Agencja nie ma dostępu do ostatecznie zawartych umów RSS, a jedynie do propozycji załączanych do wniosków refundacyjnych. Dodatkowo analizowane wnioski pochodzą z lat 2013-2016. W analizie nie uwzględniono leku Toujeo (insulina glargine), ponieważ nie był on oceniany przez Agencję.

Roczna terapia insuliną degludec jest [redacted] w populacji pacjentów DM1 z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta). Z kolei z perspektywy NFZ terapia insuliną degludec jest [redacted]

Roczna terapia insuliną degludec jest [redacted] w populacji pacjentów DM2 z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta). Z kolei z perspektywy NFZ terapia insuliną degludec jest [redacted]

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanego leku nad refundowanymi komparatorami, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Urzędowa cena zbytu wynikająca z art. 13 ust. 3 UoR wynosi [redacted]

Mimo wezwania wnioskodawca nie przedstawił porównania z refundowanym preparatem Ryzodeg (mieszanka insuliny degludec i aspart). Wnioskodawca słusznie wskazuje, że terapia preparatem Ryzodeg jest lepsza od terapii Tresiba, ponieważ pozwala na mniejszą liczbę wstrzyknień oraz większą wygodę stosowania. Zasadne zatem jest co najmniej porównanie kosztów tych terapii. W analizie przedstawionej w 2019 przez tego samego wnioskodawcę stosowanie Ryzodeg porównano ze stosowaniem refundowanych LAA (nr sprawy OT.4330.5.2019). Analitycy przyjęli zużycie LAA, insuliny krótko działającej, pasków oraz igieł za ww. AWA. Koszty na podstawie modelu wnioskodawcy, z wyjątkiem kosztów lancetów, które przyjęto za AW Ryzodeg Roczny horyzont czasowy (53 tygodnie).

Roczna terapia preparatem Tresiba jest [redacted] od terapii preparatem Ryzodeg w populacji DM1 dzieci. [redacted]

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanego leku nad refundowanymi komparatorami, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Należy jednak zwrócić uwagę, że z uwagi na mniejszą liczbę wstrzyknień oraz większą wygodę stosowania preparatu Ryzodeg, a co za tym idzie większą użyteczność u pacjentów stosujących Ryzodeg, terapia lekiem Tresiba jest gorsza od terapii lekiem Ryzodeg. Urzędowa cena zbytu wynikająca z art. 13 ust. 3 UoR wynosi [redacted]

Roczna terapia preparatem Tresiba jest [redacted] od terapii preparatem Ryzodeg w populacji DM1 dorosłych. [redacted]

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanego leku nad refundowanymi komparatorami, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Należy jednak zwrócić uwagę, że z uwagi na mniejszą liczbę wstrzyknień oraz większą wygodę stosowania preparatu Ryzodeg, a co za tym idzie większą użyteczność u pacjentów stosujących Ryzodeg, terapia lekiem Tresiba jest gorsza od terapii lekiem Ryzodeg. Urzędowa cena zbytu wynikająca z art. 13 ust. 3 UoR wynosi [redacted]

Roczna terapia preparatem Tresiba jest [redacted] od terapii preparatem Ryzodeg w populacji DM2. [redacted]

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanego leku nad refundowanymi komparatorami, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Należy jednak zwrócić uwagę, że z uwagi na mniejszą liczbę wstrzyknień oraz większą wygodę stosowania preparatu Ryzodeg, a co za tym idzie większą użyteczność u pacjentów stosujących Ryzodeg, terapia lekiem Tresiba jest gorsza od terapii lekiem Ryzodeg. Urzędowa cena zbytu wynikająca z art. 13 ust. 3 UoR wynosi [redacted]

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Tresiba, w wariantcie prawdopodobnym w perspektywie NFZ jest neutralne finansowo, wiąże się jednak z dodatkowymi wydatkami po stronie pacjentów. Łączne wydatki płatnika związane wyłącznie z kosztem Tresiba wyniosą w wariantcie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [redacted].

Analizę wrażliwości wnioskodawcy przeprowadzono zasadniczo w ramach uzupełnienia analizy gdzie wskazano założenia dotyczące: odsetka chorych stosujących długodziałające insuliny bezpłatnie na podstawie danych DGL; przyjętej liczebności populacji – uwzględniono ekstrapolację logarymiczną danych przedstawionych przez Agencję od 2016 roku, po przyjęciu stosowania przez chorych 20 IU insuliny dziennie; aktualizacji cen i limitów zgodnie z Obwieszczeniem aktualnym na marzec 2023 r.; aktualizacji cen i limitów zgodnie z planowanym Obwieszczeniem aktualnym na maj 2023 r. (Obwieszczenie MZ maj 2023); wyniki po uwzględnieniu danych

sprzedażowych za styczeń-grudzień 2022 (Komunikat DGL); wyniki dla wariantu z uwzględnieniem różnic dawkowania długodziałających analogów insuliny na podstawie danych DGL i danych przedstawionych przez Agencję. Z perspektywy NFZ wnioskowanie zmienia się istotnie w wariantach SA1 oraz SA5, w których objęcie refundacją wiąże się odpowiednio [redacted] rocznie oraz [redacted] rocznie. Z perspektywy wspólnej największe zmiany odnotowano w przypadku przyjęcia danych sprzedażowych za styczeń-grudzień 2022 ([redacted] rocznie) oraz dla wariantu z uwzględnieniem różnic dawkowania długodziałających analogów insuliny na podstawie danych DGL i danych przedstawionych przez Agencję ([redacted] niż w analizie podstawowej).

W ograniczeniach należy wskazać, że przyjęcie znacznych uproszczeń związanych z założeniem pełnej odpowiedzi na leczenie pacjentów, braku uwzględnienia w modelu czynnika ludzkiego w postaci odstępstw u części pacjentów od przestrzegania zaleceń lekarskich, nieodwzorowania rzeczywistej praktyki klinicznej obejmującej częste zmiany podejścia polegające na intensyfikacji leczenia lub czasowej deeskalacji, nieuwzględnienia w ramach modelu śmiertelności pacjentów, stanowią ograniczenia wnioskowania, które co do zasady mogą nie pozwolić na wiarygodne odniesienie się do przyszłego całkowitego wpływu na budżet ocenianej technologii medycznej po objęciu jej finansowaniem.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne dla leku Tresiba, wszystkie są pozytywne. Trzy spośród czterech rekomendacji odnoszą się do leczenia cukrzycy u pacjentów dorosłych, młodzieży oraz dzieci powyżej 1 roku życia, a jedna rekomendacja dotyczy leczenia cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku 1-17 lat.



## 11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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 nie jest wystarczające do spełniania wymagań minimalnych. Mimo wezwania wnioskodawca nie przedstawiał porównań z produktem leczniczym Ryzodeg (mieszanka insuliny degludec i aspart) refundowanym w ramach grupy 14.3.

## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Ostatecznie zweryfikowane analizy były zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT z 2016 roku.

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- DEVOTE** Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Haahr PM, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Sk bsted S, Kvist K, Buse JB; DEVOTE Study Group. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 24;377(8):723-732. doi: 10.1056/NEJMoa1615692. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28605603; PMCID: PMC5731244.
- Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Haahr PM, Lange M, Frandsen KB, Rabøl R, Buse JB. Design of DEVOTE (Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec vs Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events) - DEVOTE 1. *Am Heart J.* 2016 Sep; 179:175-83. doi: 10.1016/j.ahj.2016.06.004. Epub 2016 Jun 18. PMID: 27595693.
- Bilal A, Pratley RE. Cardiovascular Outcomes Trials Update: Insights from the DEVOTE Trial. *Curr Diab Rep.* 2018 Sep 18;18(11):102. doi: 10.1007/s11892-018-1086-1. PMID: 30229352.
- CADTH 2017** Canada' Drug and Health Technology Agency. CADTH Common drug review. Clinical Review Report. Insulin degludec (TRESIBA). [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0521\\_Tresiba\\_CL\\_Report.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0521_Tresiba_CL_Report.pdf)

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AACE 2022** Blonde L, Umpierrez GE, Reddy S et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan -2022 Update. *Endocrine Practice* 28 (2022) 923e1049. [https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X\(22\)00576-6/fulltext](https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X(22)00576-6/fulltext), data odczytu: 21.04.2023 r.
- AWMSG 2022** All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Recommendation. Advice number: 1822, September 2022. Insulin degludec (Tresiba®) 100 units/ml and 200 units/ml solutions for injection in pre-filled pen, 100 units/ml solution for injection in cartridge.
- DCCPGEC 2018 cukrzyca typu 1. u dorosłych** McGibbon A, Adams L, Ingersoll K et al. 2018 Clinical Practice Guidelines. Glycemic Management in Adults with Type 1 Diabetes. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes* 42 (2018) S80–S87. <https://guidelines.diabetes.ca/cpg/chapter12>, data odczytu: 21.04.2023 r.
- DCCPGEC 2018 cukrzyca typu 1. u dzieci** Wherrett DK, Ho J, Huot C et al. 2018 Clinical Practice Guidelines. Type 1 Diabetes in Children and Adolescents. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. <https://guidelines.diabetes.ca/cpg/chapter34>, data odczytu: 21.04.2023 r.
- DCCPGEC 2018 cele glikemiczne** Imran SA, Agarwal G, Harpreet, Bajaj S, Ross S. 2018 Clinical Practice Guidelines. Targets for Glycemic Control. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes* 42 (2018) S42–S46. <https://guidelines.diabetes.ca/cpg/chapter8>, data odczytu: 21.04.2023 r.
- DCCPGEC 2018 cukrzyca typu 2. u dzieci** Panagiotopoulos C, Hadjiyannakis S, Henderson M. 2018 Clinical Practice Guidelines. Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes* 42 (2018) S247–S254. <https://guidelines.diabetes.ca/cpg/chapter35>, data odczytu: 21.04.2023 r.
- DCCPGEC 2020 cukrzyca typu 2. u dorosłych** Lipscombe L, Butalia S, Dasgupta K, et al. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults: 2020 Update. *Can J Diabetes.* 2020 Oct;44(7):575-591. <https://guidelines.diabetes.ca/cpg/chapter-13-2020-update>, data odczytu: 21.04.2023 r.
- G-Ba 2019** Gemeinsamer Bundesausschuss. Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Appendix XII – Resolutions on the benefit assessment of medicinal products with new active ingredients in accordance with Section 35a SGB V – Insulin degludec (Reassessment based on new scientific knowledge) from 16. May 2019.
- HAS 2018** Haute Autorite de Sante. Transparency Committee Opinion Summary. Tresiba (insulin degludec), long-acting insulin analogue. September 2018.
- HAS 2019** Haute Autorite de Sante. Transparency Committee Opinion Summary. Tresiba (insulin degludec), long-acting insulin analogue. February 2019.
- NICE 2015/ 2022 cukrzyca typu 1.** National Institute for Health and Care Excellence. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. NICE guideline. Published: 26 August 2015. [www.nice.org.uk/guidance/ng17](http://www.nice.org.uk/guidance/ng17)
- NICE 2015/ 2022 cukrzyca typu 2.** National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline. Published: 2 December 2015 [www.nice.org.uk/guidance/ng28](http://www.nice.org.uk/guidance/ng28)
- PTD 2023** Czapryniak L, Gawrecki A, Jarosz-Chobot P et al. 2023 Guidelines on the management of patients with diabetes A position of Diabetes Poland. *Curr Top Diabetes*, 2023; 3 (1): 1–133. <https://www.currenttopicsindiabetes.com/pdf-160061-86493?filename=Zalecenia%20kliniczne.pdf>, data odczytu: 21.04.2023 r.
- RACG 2022** The Royal Australian College of General Practitioners. Management of type 2 diabetes: A handbook for general practice. East Melbourne, Vic: RACGP, 2020. <https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinical-guidelines/key-racgp-guidelines/view-all-racgp-guidelines/diabetes/introduction>, data odczytu: 21.04.2023 r.

**Pozostałe publikacje**

<b>AOTMiT 2016</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016, dostęp 17.02.2022 r. <a href="https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf">https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf</a>
<b>ChPL Tresiba</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tresiba <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tresiba-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tresiba-epar-product-information_pl.pdf</a> ; data odczytu: 21.04.2023 r.
<b>AWA Tresiba 2016</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Zlecenie nr 114/2016. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4588-114-2016-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4588-114-2016-zlc</a> [dostęp 21.04.2023 r.]
<b>AWA Tresiba 2020</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Zlecenie nr 319/2020. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7184-319-2020-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7184-319-2020-zlc</a> [dostęp 21.04.2023 r.]