



Rekomendacja nr 51/2023

z dnia 9 maja 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Tresiba (insulina degludec)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 i cukrzycą typu 2

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tresiba (insulina degludec) w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go z odpłatnością 30% w refundacji aptecznej pod warunkiem obniżenia kosztów terapii poprzez

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy refundacji insuliny degludec 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).

Aktualnie pacjenci przyjmują długodziałające analogi insuliny¹ (insulina detemir, insulina glargine) oraz mieszaniny LAA z analogami insuliny szybko działających (insulina degludec + insulina aspart).

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na porównaniu bezpośrednim z insuliną glargine (GLA).

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej, insulina degludec u pacjentów z cukrzycą typu 2 była co najmniej tak samo skuteczna co insulina glargine w odniesieniu do m.in. ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał

¹ LAA, (ang. *long acting insulin analogues*)

serca niezakończony zgonem lub udar niezakończony zgonem). U pacjentów stosujących insulinę degludec istotnie statystycznie rzadziej obserwowano zdarzenia dotyczące hipoglikemii. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie zmian stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c).

Analiza kliniczna nie dostarcza wysokiej jakości dowodów umożliwiających ocenę skuteczności ocenianej technologii wobec komparatorów w części wnioskowanej populacji:

- DEG vs DET:
 - w leczeniu osób dorosłych z cukrzycą typu 2;
 - w leczeniu dzieci z cukrzycą typu 2;
- DEG vs GLA:
 - w leczeniu dzieci z cukrzycą typu 1
 - w leczeniu dzieci z cukrzycą typu 2.

Ponadto nie uwzględniono produktu leczniczego Ryzodeg (połączenie insuliny degludec i insuliny aspart), który stanowi aktualnie refundowaną opcję terapeutyczną w omawianym wskazaniu.

Takie postępowanie ogranicza wiarygodność wnioskowania o efektywności klinicznej ocenianej technologii względem wszystkich dostępnych komparatorów.

Według oszacowań analizy ekonomicznej, roczna terapia insuliną degludec jest dla pacjentów [redacted] Terapia preparatem Tresiba [redacted] (większa liczba wstrzyknięć, mniejsza wygoda stosowania) niż terapia preparatem Ryzodeg.

Uwzględniono również, że zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, koszt leku Tresiba to wydatki płatnika publicznego na poziomie ok. [redacted] w I roku oraz ok. [redacted] w II roku refundacji. Niepewność powyższych wyników jest związana z przyjętymi założeniami dotyczącymi liczebności populacji pacjentów oraz przyszłych udziałów w rozpatrywanym rynku leków. Należy zauważyć, iż liczebność pacjentów z cukrzycą zarówno typu 1, jak i 2, zwiększa się, a więc można spodziewać się wzrostu wydatków w kolejnych latach. Ponadto leczenie pacjentów z cukrzycą ulega znacznym zmianom, w wyniku pojawiania się nowych opcji terapeutycznych oraz ich dostępności w refundacji.

Oceny przeprowadzone przez inne Agencje HTA wskazują na korzyść kliniczną w leczeniu cukrzycy oraz brak przewagi w stosunku do komparatorów przyjętych w poszczególnych krajach.

Wytyczne wskazują na możliwość zastosowania insuliny degludec w leczeniu pacjentów dorosłych i pediatrycznych z cukrzycą typu 1 i cukrzycą typu 2.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Tresiba (insulina degludec), r-r do wstrzykiwań, 100 j./ml, 10 wkładów 3 ml, GTIN: 05712249124441, cena zbytu netto: [redacted];

we wskazaniu:

- 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).

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: 30%, w aptece na receptę, w istniejącej grupie limitowej.



Problem zdrowotny

Cukrzyca (ICD-10: E10-E14) 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.

Cukrzyca typu 1 to choroba autoimmunologiczna lub idiopatyczna, która – na skutek zniszczenia komórek β trzustki – prowadzi zwykle do bezwzględnego niedoboru insuliny, hormonu peptydowego o działaniu ogólnoustrojowym, niezbędnego do metabolizmu węglowodanów, a także białek i tłuszczów. Typ 1 występuje u 10–20% wszystkich chorych na cukrzycę.

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

Czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 są:

- predyspozycje genetyczne: występowanie choroby w rodzinie (rodzice bądź rodzeństwo);
- czynniki środowiskowe: nadwaga oraz otyłość (zwłaszcza brzuszna, BMI ≥ 25 kg/m² 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)).

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 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 opóźnieniu 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.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii wskazano insulinę detemir oraz insulinę glargine.

Wybór komparatorów uznano za zasadny.

Należy jednak zauważyć, że w analizach nie uwzględniono produktu leczniczego Ryzodeg (połączenie insuliny degludec i insuliny aspart), który stanowi komparator dla wnioskowanej technologii.

Opis wnioskowanego świadczenia

Insulina degludec wiąże się swoiście z ludzkimi receptorami insuliny i daje ten sam efekt farmakologiczny co insulina ludzka.

Działanie insuliny polegające na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi występuje, gdy insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych ułatwiając wychwyt glukozy i hamując jednocześnie uwalnianie glukozy z wątroby.

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

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo insuliny degludec (DEG) stosowanej w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu I i cukrzycą typu II.

Do analizy klinicznej włączono randomizowane podwójnie zaślepienie badanie III fazy:

- DEVOTE – ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania insuliny degludec (DEG) w porównaniu z insuliną glargine (GLA) u pacjentów dorosłych z cukrzycą typu 2 oraz wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Liczba pacjentów: DEG 3 818, GLA 3 819; Mediana okresu obserwacji: 1,99 lat.

Celem porównania wnioskowanej technologii z komparatorami (insulina glargine, insulina detemir) przedstawiono kluczowe wyniki i wnioski z badań dotyczących skuteczności leku Tresiba na podstawie AWA Tresiba z 2016 oraz 2020 roku:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1, BEGIN Flex T1, Birkeland 2011 - ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania insuliny degludec (DEG) w porównaniu z insuliną glargine (GLA) u pacjentów dorosłych z cukrzycą typu 1
- Davies 2014 - ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania insuliny degludec (DEG) w porównaniu z insuliną detemir (DET) u pacjentów dorosłych z cukrzycą typu 1
- BEGIN EASY AM, BEGIN EASY PM, BEGIN FLEX, BEGIN LOW VOLUME, BEGIN Once Long, Zinman 2011 - ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania insuliny degludec (DEG) w porównaniu z insuliną glargine (GLA) w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi u pacjentów dorosłych z cukrzycą typu 2
- BEGIN Young 1 - ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania insuliny degludec (DEG) w porównaniu z insuliną detemir (DET) u pacjentów od 1 do 17 r.ż. z cukrzycą typu 1

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (RoB2). W badaniu DEVOTE ogólne ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie we wszystkich domenach.

Pierwszorzędownym punktem końcowym (PK) w badaniu DEVOTE jest czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego 3-składnikowego poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE): zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru niezakończonych zgonem.

Skuteczność

insulina degludec (DEG) vs insulina glargine (GLA) (porównanie bezpośrednie)

Różnice istotne statystycznie (IS) na korzyść pacjentów stosujących DEG w porównaniu do grupy otrzymującej GLA zaobserwowano w zakresie:

- zmniejszenia liczby zdarzeń ciężkiej hipoglikemii na 100 pacjentolat
3,70 vs 6,25 IRR²=0,60 [95%CI: 0,48; 0,76]
- zmniejszenia częstości występowania ciężkiej hipoglikemii potwierdzonej przez komisję orzekającą o zdarzeniach
DEG 5% vs GLA 7% OR=0,73 [95%CI: 0,60; 0,89]
- zmniejszenia częstości występowania ciężkiej hipoglikemii innej niż poważna
DEG 3% vs GLA 5% OR=0,60 [95%CI: 0,48; 0,76]
- zmniejszenia częstości występowania nocnej ciężkiej hipoglikemii
DEG 1% vs GLA 2% OR=0,52 [95%CI: 0,35; 0,77]
- zmniejszenia liczby zdarzeń nocnej ciężkiej hipoglikemii na 100 pacjentolat
IRR=0,47 [95%CI: 0,31; 0,73]
- niewystąpienia ciężkiej hipoglikemii
DEG 95% vs GLA 93% OR=1,37 [95%CI: 1,13; 1,67]

² względna częstość zdarzeń

- większej redukcji FPG³

MD=-8,00 mg/dl [95%CI: -10,53; -5,47]

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami dla m. in.:

- ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (tj. zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem lub udar niezakończony zgonem) [HR=0,91 [95%CI: 0,78; 1,06]];
Powyższe zdarzenia wystąpiły u podobnego odsetka chorych w obydwu grupach (DEG 9% vs GLA 9%) [OR=0,91 [95%CI: 0,77; 1,06]; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,005]].
- ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz niestabilnej dławicy piersiowej prowadzącej do hospitalizacji chorego [HR=0,92 [95%CI: 0,80; 1,05]];
Powyższe zdarzenia wystąpiły u podobnego odsetka chorych w obydwu grupach (DEG 10% vs GLA 11%).
- poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c).

Bezpieczeństwo

insulina degludec (DEG) vs insulina glargine (GLA) (porównanie bezpośrednie)

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami w zakresie ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, ryzyka zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe.

Zdarzenia niepożądane i poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w obydwu grupach.

Istotnie statystycznie rzadziej w grupie stosującej insulinę degludec w porównaniu z insuliną glargine występowały:

- schorzenia układu krwionośnego i chłonnego (OR=0,51 [95%CI: 0,32; 0,79]),
- ostre uszkodzenie nerek (OR=0,73 [95%CI: 0,54; 1,00]) (IS jedynie w zakresie parametru bezwzględne).

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

insulina degludec (DEG) vs insulina glargine (GLA) - cukrzyca typu 1 u dorosłych

W końcowym okresie badania w grupie DEG stosowano IS niższą dawkę insuliny bazowej (U/kg) oraz bolus (U/kg) niż w grupie GLA (odpowiednio WMD⁴=-0,04 (95% CI: -0,07; -0,01) p=0,02 vs WMD=-0,05, (95% CI: -0,09; -0,01) p=0,008).

Wyniki porównania bezpośredniego insuliny degludec z insuliną glargine u pacjentów z cukrzycą typu 1. wskazują na brak IS różnic dla większości punktów końcowych dot. skuteczności, w tym zmiany poziomu HbA1c.

Wyniki porównania dla punktów końcowych związanych z hipoglikemią wskazują na:

- porównywalną lub większą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem,
- większą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii dziennej w grupie DEG w porównaniu z GLA,
- mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej bezobjawowej hipoglikemii,

³ stężenie glukozy na czczo (ang. *fasting plasma glucose*)

⁴ średnia ważona różnic (ang. *weighted mean difference*)

- porównywalną lub mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie DEG w porównaniu z GLA.

Profil bezpieczeństwa obu terapii można uznać za porównywalny.

insulina degludec (DEG) vs insulina detemir (DET) - cukrzyca typu 1 u dorosłych

W bezpośrednim porównaniu wykazano przewagę DEG w zakresie:

- redukcji poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) w 26 tyg. i w 52 tyg. badania
- stosowania niższej dawki insuliny bazowej oraz bolusa (U/kg) 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 (w tym poziomu HbA1c) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Wyniki dla punktów końcowych związanych z hipoglikemią wskazują na:

- większą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii dziennej w grupie DEG,
- mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej i potwierdzonej hipoglikemii ogółem w grupie DEG.

Terapie mają zbliżony profil bezpieczeństwa.

insulina degludec (DEG) vs insulina glargine (GLA) - cukrzyca typu 2 u dorosłych

Wyniki wskazują na porównywalną redukcję poziomu HbA1c w obu grupach. Dla większości punktów końcowych dot. skuteczności nie wykazano IS różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

Dla punktów końcowych związanych z hipoglikemią w grupie DEG w porównaniu z GLA zaobserwowano:

- porównywalną lub mniejszą częstość występowania i porównywalną lub mniejszą liczbę zdarzeń ciężkiej hipoglikemii,
- mniejszą częstość występowania i mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej;
- mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem.

Insulina degludec i insulina glargine mają porównywalny profil bezpieczeństwa.

insulina degludec (DEG) vs insulina detemir (DET) – cukrzyca typu 1 u dzieci (1-17 rok życia)

Nie wykazano różnic IS pomiędzy DEG i DET w zakresie redukcji HbA1c w stosunku do wartości wyjściowych (po 26 i 52 tyg. leczenia) oraz w ocenie bezpieczeństwa.

ChPL Tresiba

Do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) należy hipoglikemia, a do często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $<1/10$) - reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii insuliną degludec. W bazie VigiAccess najczęściej raportowano zwiększone stężenie glukozy we krwi i hipoglikemię.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest nieuwzględnienie jako komparatora roztworu insuliny zawierającego insulinę degludec i insulinę aspart (produkt leczniczy Ryzodeg), który jest refundowany w analizowanym wskazaniu.

Ponadto nie przedstawiono wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec we wnioskowanej populacji: dzieci z cukrzycą typu 1, dzieci z cukrzycą typu 2, osoby dorosłe z cukrzycą typu 1, osoby dorosłe poniżej 50 roku życia oraz osoby dorosłe powyżej 50 roku życia bez ryzyka wystąpienia incydentów sercowo – naczyniowych. Badanie DEVOTE obejmowało jedynie część wnioskowanej populacji (pacjenci >50 lat z cukrzycą typu 2 i z wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych) oraz w ograniczonym zakresie przedstawiało ocenę kontroli poziomu glikemii, która stanowi podstawę skutecznej terapii cukrzycy.

Powyższe znacząco przekłada się na wiarygodność wnioskowania.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

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

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) w horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Insulinę degludec (DEG) porównano z insuliną glargine (GLA) i insuliną detemir (DET).

Uwzględniono jedynie koszty analogów insulin długodziałających.

W perspektywie wspólnej oszacowane koszty inkrementalne terapii insuliną degludec wynoszą:

- w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 lub cukrzycą typu 2
 - względem insuliny detemir (DET):
 - względem insuliny glargine (GLA):
- w populacji pacjentów powyżej 1. roku życia i młodzieży z cukrzycą typu 1 lub cukrzycą typu 2
 - względem insuliny detemir (DET):

- o względem insuliny glargine (GLA): [REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie DEG [REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że [REDACTED]

Obliczenia własne Agencji

Uwzględniając ewentualne RSS zaproponowane dla insulin detemir i glargine, roczna terapia insuliną degludec jest [REDACTED]

Roczna terapia preparatem Tresiba jest [REDACTED] od terapii preparatem Ryzodeg.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest nieuwzględnienie jako komparatora roztworu insulin zawierającego insulinę degludec i insulinę aspart (produkt leczniczy Ryzodeg). Ponadto analiza obejmuje krótki horyzont czasowy.

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze ograniczenia analizy klinicznej, które to również przekładają się na oszacowania analizy ekonomicznej.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555 z późn. zm.)

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

W opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Uwzględniając ewentualne RSS zaproponowane dla insulin detemir i glargine, urzędowa cena zbytu leku [REDACTED]

[REDAKTOWANE]

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

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

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

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

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

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [REDAKTOWANE] pacjentów w I roku,
- [REDAKTOWANE] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej w perspektywie wspólnej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Tresiba wiązać się będzie ze [REDAKTOWANE] wydatków po stronie pacjentów o ok.:

- [REDAKTOWANE] w I roku,
- [REDAKTOWANE] w II roku refundacji.

Koszty leku Tresiba w perspektywie NFZ wyniosą ok. [REDAKTOWANE] w I roku refundacji i ok. [REDAKTOWANE] w II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Wśród ograniczeń należy wskazać niepewność dotyczącą prognozowanych udziałów produktu leczniczego Tresiba. Z uwagi na wysoką dynamikę zmian na rynku insulin długodziałających (LAA) oraz produktów stosowanych w leczeniu cukrzycy prognozowanie zmian jest utrudnione.

Na ograniczoną wiarygodność wpływają także ograniczenia analizy klinicznej i ekonomicznej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Dla zniwelowania ryzyka [redacted] związanego z potencjalnym finansowaniem ocenianej technologii lekowej wymagane jest [redacted]

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W przedłożonej analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na możliwości obniżenia limitu finansowania, która wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanej substancji czynnej certolizumab pegol.

Oszacowane oszczędności w wysokości ok. 5,6 mln zł rocznie [redacted]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD 2023);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2015/2022);
- American Association of Clinical Endocrinologists (ACE 2022);
- The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP 2022);
- Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee (DCCPGEC 2018, DCCPGEC 2020).

Cukrzyca typu 1

Insulinoiterapia jest jedynym sposobem leczenia cukrzycy typu 1 (PTD 2023, ACE 2022). U większości pacjentów zaleca się schematy zastępujące fizjologiczny sposób wydzielania insuliny, składające się

z insuliny bazowej oraz prandialnej⁵ (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 glargine, 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, glargine 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 terapia przeciwhiperglykemiczna niezawierająca insuliny jest niewystarczająca w kontrolowaniu glikemii lub gdy pacjenci mają objawową hiperglikemię (AACE 2022). Wytyczne zalecają, aby insulinoterapię zaczynać od insuliny NPH, insuliny NPH w skojarzeniu z krótko działającą insuliną (podawanymi osobno lub jako mieszanka insuliny). 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, glargine 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 \geq 9,0% oraz u dzieci z ciężką dekomensacją metaboliczną, należy rozpocząć insulinoterapię, ale można ją z powodzeniem odstawić po osiągnięciu docelowej glikemii (DCCPGEC 2018 cukrzyca typu 2 u dzieci).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje refundacyjne (AWMSG 2022, HAS 2019, HAS 2018, G-Ba 2019). Trzy z nich 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 (HAS 2018).

Rekomendacje HAS 2018 i G-Ba 2019 wskazują, że lek nie wykazuje dodatkowych korzyści w porównaniu z komparatorami przyjętymi w analizach ocenianych przez poszczególne Agencje, a rekomendacja HAS 2019 wspomina o dodatkowej korzyści zdrowotnej w zakresie bezpieczeństwa w porównaniu z insuliną glargine u pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 z wysokim ryzykiem hipoglikemii.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Tresiba (insulina degludec 100 j./ml, opakowanie 10 wkładów 3 ml) jest finansowany w [REDAKTOWANE] UE i EFTA (na 30 wskazanych).

⁵ Insulina prandialna (posiłkowa) jest stosowana w celu pokrycia wzrostu glikemii związanego z jedzeniem.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 14.02.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.94.2023.2.JDZ), odnośnie do przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku:

- 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:
 - 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);
- na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 49/2023 z dnia 8 maja 2023 roku w sprawie oceny leku Tresiba (insulinum degludecum) we wskazaniu dot. leczenia cukrzycy typu I i II.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2023 z dnia 8 maja 2023 roku w sprawie oceny leku Tresiba (insulinum degludecum) we wskazaniu dot. leczenia cukrzycy typu I i II)
2. Raport nr OT.423.0.2.2023 Tresiba (insulina degludec) w leczeniu cukrzycy typu 1 i cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 26 kwietnia 2023 r.