



## **Rekomendacja nr 67/2023**

**z dnia 22 czerwca 2023 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego**

**Toujeo (insulina glargine)**

**we wskazaniu: Leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Toujeo (insulina glargine) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych, w ramach istniejącej grupy limitowej „14.3 Hormony trzustki długodziałające analogi insuliny” i wydawanie go za odpłatnością 30% w kategorii dostępności: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym na zaproponowanych warunkach.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Produkt leczniczy Toujeo jest aktualnie refundowany we wskazaniach: cukrzyca typu 1 u dorosłych oraz cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną o pośrednim czasie działania (NPH) od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq 8\%$ , cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii, cukrzyca u dorosłych o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO). Wnioskodawca ubiega się o poszerzenie zakresu refundacji ocenianego leku w populacji chorych z cukrzycą typu 2 do wszystkich dorosłych pacjentów.

Analiza skuteczności ocenianej technologii została oparta o wyniki porównań insuliny glargine 300 U/ml (Gla-300) w skojarzeniu z doustnym lekiem przeciwcukrzycowym (OAD) względem insuliny ludzkiej o pośrednim czasie działania (NPH) w skojarzeniu.

W większości porównań nie wykazano różnic IS w redukcji poziomu HbA1c - jednego z najważniejszych punktów końcowych, które odnoszą się do kontroli glikemii i prewencji powikłań cukrzycy. Odnotowano różnice IS w poszczególnych porównaniach w odniesieniu do hipoglikemii nocnych oraz hipoglikemii ogółem.

W populacji pacjentów uprzednio nieleczonych insulinami (TN), nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do kontroli glikemii wyrażonej średnią zmianą HbA1c oraz zmianą stężenia glukozy na czczo (FPG). Nie stwierdzono też różnic w zakresie przyrostu masy ciała. W grupie stosującej Gla-300 wykazano istotnie mniejsze ryzyko i/lub częstość występowania hipoglikemii nocnej, jak i hipoglikemii ogółem. Jednocześnie w grupie Gla-300 stwierdzono istotnie zwiększone zapotrzebowanie na insulinę.

Analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotnych różnic pomiędzy terapią Gla-300 a komparatorami.

Wśród ograniczeń analizy klinicznej i ograniczeń dowodów naukowych należy wskazać, że w badaniach uwzględnionych w analizie rodzaj stosowanej interwencji nie podlegał zaślepieniu. W przypadku niektórych metaanaliz agregowano wyniki z badań dla populacji ogólnej i azjatyckiej. Należy podkreślić, że populacje te różniły się m. in. w zakresie masy ciała czy BMI. Ponadto, istnieją doniesienia naukowe raportujące o różnicach w skuteczności insulinoterapii u pacjentów o różnym pochodzeniu etnicznym (do Vale Moreira 2021, Davidson 2013). W żadnym z badań dla MIX ± OAD w populacji pacjentów TN nie raportowano wyników dotyczących satysfakcji z leczenia w skali DTSQ oraz jakości życia, przez co nie było możliwe przeprowadzenie porównania z ocenianą interwencją (Gla-300 + OAD). Ocenę jakości życia i ocenę satysfakcji z leczenia ograniczono do zestawienia wyników uzyskanych w poszczególnych badaniach bez przeprowadzania formalnego porównania pośredniego.

W uwzględnionych badaniach stwierdzono różnice w zakresie przyjętych definicji hipoglikemii. W szczególności różnice te dotyczyły wartości glikemii, przy której raportowano wystąpienie zdarzenia.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie Gla-300 w miejsce analizowanych komparatorów jest [redacted], w zależności od analizowanej populacji. Wartości ICUR w populacji TN wynoszą dla poszczególnych porównań- Gla-300 vs NPH (+ OAD): [redacted] w perspektywie NFZ oraz [redacted] w perspektywie wspólnej, dla Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD: [redacted] w perspektywie NFZ, [redacted] w perspektywie wspólnej. Wartości ICUR w populacji TE wynoszą dla poszczególnych porównań- Gla-300 vs NPH (±bolus ± OAD): [redacted] w perspektywie NFZ, [redacted] w perspektywie wspólnej, dla Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD: [redacted] w perspektywie NFZ, [redacted] w perspektywie wspólnej.

Natomiast analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, do których w szczególności należą: ekstrapolacja wyników badań krótkoterminowych (do 52 tyg.) na odległy horyzont czasowy modelu – do 42 lat, uwzględnienie charakterystyki początkowej populacji nieodpowiadającej warunkom polskim, zastosowanie danych kosztowych pozyskanych w odmiennych warunkach prawnych, pominięcie części kosztów (igły do insulinoterapii), uwzględnienie stanów użyteczności zdrowia, (mających determinujący wpływ na wyniki oszacowań), spoza lokalnych warunków społeczno-ekonomicznych (polskich lub środkowoeuropejskich), niezmiennosc kosztów terapii w kolejnych latach, skuteczność terapii w ramach analizy podstawowej określona w ramach porównań pośrednich.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych, cztery pozytywne (HAS 2015/2018, NCPE 2015, PBAC 2015, SMC 2015) oraz jedną bez wskazania jednoznacznej decyzji (NICE 2015). Nie każda z rekomendacji wskazuje jednoznacznie zakres wskazań zgodny z wnioskowanym. W dokumencie SMC 2015 wskazano zawężenie warunków objęcia refundacją Gla-300 do pacjentów z nawracającym epizodami hipoglikemii oraz pacjentów wymagających profesjonalnej pomocy medycznej przy wykonywaniu iniekcji (NICE 2015, HAS 2015/2018). W dokumencie NICE 2015 nie wskazano jednoznacznie kierunku rekomendacji, umieszczono w nim natomiast odesłanie do wytycznych NICE 2015 (aktualizowanych w 2022), gdzie wskazano, że u pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy wymagają rozpoczęcia insulinoterapii, można rozważyć terapię insuliną detemir lub glargine jako alternatywę względem terapii insuliną NPH, w indywidualnie rozpatrywanych przypadkach klinicznych.

Przedstawione dowody nie uzasadniają zmiany wskazania refundacyjnego przy zaproponowanych warunkach cenowych.

### **Przedmiot wniosku**

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

- Toujeo, roztwór do wstrzykiwań, 300 j/ml – 10 wstrzykiwaczy 1,5 ml SoloStar, GTIN: 05909991231538, cena zbytu netto: [REDACTED]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30% w ramach istniejącej grupy limitowej „14.3 Hormony trzustki długodziałające analogi insuliny”.

[REDACTED]

### **Problem zdrowotny**

#### Cukrzyca typu 2 (ICD-10: E11)

Cukrzyca 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.

Objawy cukrzycy typu 2 pojawiające się w następstwie wzrastającego stężenia glukozy we krwi mogą wystąpić dopiero po kilku latach, a połowa przypadków przebiega bezobjawowo. Do objawów choroby zalicza się: osłabienie, senność, spadek masy ciała, poliurię oraz nadmierne pragnienie. Ponadto, mogą wystąpić ropne zakażenia skóry oraz zakażenia układu moczowo-płciowego. Niekontrolowana cukrzyca prowadzi do rozwoju przewlekłych powikłań, zwłaszcza sercowo-naczyniowych, które są główną przyczyną zgonów chorych, zatem dobre wyrównanie glikemii, obok właściwego leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, pozostaje ważnym celem postępowania u tych chorych.

Wg danych NFZ, w okresie 2014 – 2021, cukrzycę typu 2 rozpoznano łącznie u 3 612 142 pacjentów.

### **Alternatywna technologia medyczna**

#### *Populacja nieleczonej uprzednio insuliną*

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla insuliny glargine, w ww. populacji, wskazał 2 schematy leczenia, pierwszy z nich złożony z insuliny ludzkiej o pośrednim czasie działania z doustnym lekiem przeciwcukrzycowym, drugi oparty o mix insulin (insulina biaspart, insulina bilispro, insulina ludzka) z doustnym lekiem przeciwcukrzycowym.

### *Populacja leczona uprzednio insuliną*

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla insuliny glargine, w ww. populacji wskazał dwa schematy leczenia, pierwszy oparty o insulinę ludzką o pośrednim czasie działania, bolus i doustny lek przeciwcukrzycowy, drugi złożony z miksów insulin (insulina biaspart, insulina bilispro, insulina ludzka) i doustnego leku przeciwcukrzycowego.

Wybrane terapie są finansowane ze środków publicznych w Polsce jak również stanowią postępowanie opisywane w wytycznych klinicznych.

Wybór komparatorów został uznany za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Działanie insuliny, także insuliny glargine polega na regulowaniu metabolizmu glukozy. Insulina i jej analogi zmniejszają stężenie glukozy we krwi poprzez pobudzenie obwodowego zużycia glukozy, szczególnie przez mięśnie szkieletowe i tkankę tłuszczową oraz poprzez hamowanie wytwarzania glukozy w wątrobie. Insulina hamuje lipolizę w komórkach tłuszczowych, hamuje proteolizę białek i nasila ich syntezę.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), lek Toujeo wskazany jest do stosowania w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat.

Wnioskowane wskazanie (leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych) zawiera się w zarejestrowanych wskazaniach dla produktu Toujeo, a wniosek dotyczy poszerzenia zakresu refundacji leku Toujeo w populacji chorych z cukrzycą typu 2 do wszystkich dorosłych pacjentów.

### **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.*

Wnioskodawca do przeglądu systematycznego włączył:

- 7 badań RCT dla insulin glargine 300 U/ml (Gla-300) opisanych w 23 publikacjach:
  - Populacja TN (ang. *treatment naive*), pacjenci, którzy nie byli wcześniej leczeni insuliną): EDITION 3, EDITION AP, Ling 2021,
  - Populacja TE (ang. *treatment experienced*), pacjenci leczeni uprzednio insuliną: EDITION 1, EDITION 2, EDITION JP2,
  - Populacja TN/TE: SENIOR
- 30 badań RCT dla komparatorów opisanych w 51 publikacjach:
  - Populacja TN: NPH (ang. *neutral protamin Hagedorn*, insulina ludzka o pośrednim czasie działania) + OAD (ang. *oral antidiabetic drugs*, doustne leki przeciwcukrzycowe): LANCELOT, Hermanns 2015, Hsia 2011, LEAD, HOE 901/4013 (Eliaschewitz 2006), LANMET, Riddle 2003, Fritsche 2003, HOE 901/3002 Study Group,

- Populacja TN: MIX (ang. *premixed insulin*, mieszanki insulinowe) ± OAD: BEYOND V, EasyMix, DURABLE, Strojek 2009, INITIATE, Janka 2005, Kann 2006, Kazda 2006, Al-Shaikh 2006, Sun 2014,
- Populacja TE: NPH ± bolus ± OAD: Rosenstock 2001, Yokoyama 2006, Berard 2015, HOE 901/3002 Study Group,
- Populacja TE: MIX ± OAD: Jia 2015, GINGER, DURABLE 2 A/B, Ligthelm 2011, LanScape, Tinahones 2014, Jin 2016, Rosenstock 2008
- 1 analizę zbiorczą, opisaną w publikacji Harris 2021,
- 5 przeglądów systematycznych opisanych w 5 publikacjach (Vargas-Uricoechea 2022, Vargas-Uricoechea 2021, Mannucci 2021, Semlitsch 2020 i Freemantle 2016).

Charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy:

#### *Pacjenci leczeni uprzednio insuliną (TE)*

- EDITION 1- randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy IIIa porównujące Gla-300 + bolus ± OAD vs Gla-100 (insulina glargine 100 U/ml) + bolus ± OAD w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2. Typ hipotezy: non-inferiority/superiority (jeśli non-inferiority było wykazane dla HbA1c). Liczba pacjentów, grupa Gla-300 + bolus ± OAD: 404, grupa Gla-100 + bolus ± OAD: 403,
- EIDITON 2- randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy IIIa porównujące Gla-300 1x/dzień + OAD vs Gla-100 1x/dzień + OAD w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, trwającą ≥1 rok przed skринingiem. Typ hipotezy: non-inferiority/superiority. Liczba pacjentów, grupa Gla-300 + OAD: 404, grupa Gla-100 + OAD: 407,
- EIDITON JP2- randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy IIIa porównujące Gla-300 1x/dzień + OAD vs Gla-100 1x/dzień + OAD w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, trwającą ≥1 rok przed skринingiem. Typ hipotezy: non-inferiority. Liczba pacjentów, grupa Gla-300 + OAD: 121, grupa Gla-100 + OAD: 120,

#### *Pacjenci nieleczeni uprzednio insuliną (TN)*

- EDITION 3- randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy IIIa porównujące Gla-300 1x/dzień + OAD vs Gla-100 1x/dzień + OAD w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, trwającą ≥1 rok przed skринingiem. Typ hipotezy: non-inferiority/superiority. Liczba pacjentów, grupa Gla-300 + OAD: 439, Gla-100 + OAD: 439,
- EDITION AP- randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie III fazy porównujące Gla-300 1x/dzień + OAD vs Gla-100 1x/dzień + OAD w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, z niewystarczająco kontrolowaną chorobą za pomocą nie insulinowych leków hipoglikemizujących. Typ hipotezy: non-inferiority/superiority. Liczba pacjentów, grupa Gla-300 + OAD: 401, grupa Gla-100 + OAD: 203,
- Ling 2021- randomizowane, jednoośrodkowe, otwarte badanie IV fazy porównujące Gla-300 1x/dzień ± OAD vs NPH 1x/dzień ± OAD w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2. Typ hipotezy: non-inferiority. Liczba pacjentów, grupa Gla-300 ± OAD: 24, grupa NPH ± OAD: 25.

#### *Populacja TN/TE*

- SENIOR- randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy IIIb porównujące Gla-300 1x/dzień + OAD vs Gla-100 1x/dzień + OAD w populacji pacjentów ≥65 lat z z cukrzycą typu 2. Typ hipotezy: non-inferiority/superiority. Liczba pacjentów, grupa Gla-300 + OAD: 508, grupa Gla-100 + OAD: 506.

Ocenę wiarygodności badań RCT dla Gla-300 Wnioskodawca przeprowadził zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0) przez The Cochrane Collaboration. Wykazano niskie ryzyko błędu systematycznego w większości domen.

W ocenie Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena wiarygodności badań została przeprowadzona w sposób prawidłowy.

### Skuteczność

#### Populacja pacjentów nieleczonych uprzednio insuliną (TN)

#### Wyniki badania Ling 2021: porównanie bezpośrednie Gla-300 + OAD vs NPH + OAD

W wyniku porównania bezpośredniego (przeprowadzonego wyłącznie dla populacji azjatyckiej), w grupie stosującej Gla-300 + OAD w porównaniu do NPH + OAD stwierdzono:

- istotnie statystycznie mniejsze ryzyko i/lub częstość występowania:
  - hipoglikemii nocnej  $\leq 3,9$  mmol/l (RR = 0,11 [0,02; 0,81]; NNT = 3 [2; 8]),
  - hipoglikemii ogółem  $\leq 3,9$  mmol/l (RR = 0,41 [0,21; 0,80]; NNT = 3 [2; 6]; iloraz częstości = 0,16 [0,06; 0,42])
- istotnie statystycznie zwiększone zapotrzebowanie na insulinę (WMD = 0,04 U/d [0,005; 0,08])
- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie:
  - zmiany poziomu hemoglobiny glikowanej, HbA1c (WMD = -0,16% [-0,57; 0,25]),
  - odsetka pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c <7% (RR = 0,00 [-0,25; 0,25]),
  - zmiany stężenia glukozy na czczo, FPG (ang. *fasting plasma glucose*) (WMD = -0,30 mmol/l [-1,89; 1,30]),
  - przyrostu masy ciała (WMD = 0,30 kg [-1,38; 1,98])

#### Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs NPH + OAD

W wyniku porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs NPH + OAD, w grupie stosującej Gla-300 + OAD stwierdzono:

- istotnie statystycznie mniejsze ryzyko i/lub częstość występowania:
  - hipoglikemii nocnej (RR = 0,47 [0,35; 0,61] dla 24–26 tyg.),
  - hipoglikemii ogółem (RR = 0,87 [0,78; 0,99] dla 24–26 tyg.),
  - hipoglikemii objawowej < 3,0–3,1 mmol/l (RR = 0,66 [0,45; 0,96], iloraz częstości = 0,55 [0,33; 0,91] dla 36–48 tyg.)
- istotnie statystycznie zwiększone zapotrzebowanie na insulinę (WMD = 9,27 U/d [4,97; 13,57] dla 24–26 tyg.)
- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie:
  - zmiany poziomu HbA1c (WMD = -0,05% [-0,20; 0,09] po 24–26 tyg. oraz WMD = -0,13% [-0,32; 0,06] po 36–52 tyg.),
  - odsetka pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c <7% (RR = 1,02 [0,86; 1,20] dla 24–26 tyg.),
  - zmiany stężenia FPG (WMD = 0,15 mmol/l [-0,12; 0,41] dla 24–26 tyg. oraz WMD = -0,08 mmol/l [-0,45; 0,29] dla 36–52 tyg.),
  - ryzyka ciężkiej hipoglikemii (RR = 0,61 [0,16; 2,29] dla 24–26 tyg. oraz RR = 1,48 [0,17; 12,65] dla 36–48 tyg.),
  - przyrostu masy ciała (WMD = 0,55 kg [-0,25; 1,35] dla 24–26 tyg. oraz WMD = -0,07 kg [-0,75; 0,60] dla 36–52 tyg.)

### Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD

W wyniku porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD, w grupie stosującej Gla-300 + OAD stwierdzono:

- istotnie statystycznie mniejsze ryzyko i/lub częstość występowania:
  - hipoglikemii nocnej (RR = 0,66 [0,47; 0,94] dla 24–26 tyg.),
  - hipoglikemii ogółem (RR = 0,81 [0,74; 0,89] dla 24–26 tyg.),
  - hipoglikemii potwierdzonej < 3,0–3,1 mmol/l (RR = 0,46 [0,29; 0,73], iloraz częstości = 0,21 [0,05; 0,83] dla 24–26 tyg.)
- istotnie statystycznie mniejszy przyrost masy ciała (WMD = -0,73 kg [-1,37; -0,09] dla 24–28 tyg.),
- istotnie statystycznie zmniejszone zapotrzebowanie na insulinę (WMD = -13,52 U/d [-24,71; -2,33] dla 24–28 tyg.),
- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie:
  - redukcji poziomu HbA1c (WMD = 0,24% [-0,001; 0,48] dla 24–28 tyg. oraz WMD = 0,04% [-0,18; 0,26] dla 32–48 tyg.),
  - odsetka pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c <7% (RR = 0,95 [0,76; 1,18] dla 24–28 tyg.),
  - zmiany stężenia FPG (WMD = -0,32 mmol/l [-1,03; 0,39] dla 24–28 tyg.),
  - ryzyka hipoglikemii ciężkiej (RR = 0,49 [0,13; 1,85] dla 24–28 tyg.)

### *Populacja pacjentów leczonych uprzednio insuliną (TE)*

### Wyniki porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD vs NPH ± bolus ± OAD

W wyniku porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD vs NPH ± bolus ± OAD, w grupie stosującej Gla-300 ± bolus ± OAD stwierdzono:

- istotnie statystycznie większą redukcję średniego stężenia FPG, w krótszym 24–26 tyg. okresie obserwacji (WMD = -1,04 mmol/l [-1,53; -0,55]),
- istotnie statystycznie mniejsze ryzyko występowania hipoglikemii nocnej (RR = 0,57 [0,44; 0,74] dla 24–28 tyg.),
- istotnie statystycznie zwiększone zapotrzebowanie na insulinę (WMD = 15,14 kg [6,15; 24,13] dla 24–26 tyg.),
- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie wpływu na poziom HbA1c (WMD = 0,15% [-0,22; 0,53] dla 24–28 tyg.), ryzyka hipoglikemii ciężkiej (RR = 0,20 [0,03; 1,26] dla 24–28 tyg.) i przyrostu masy ciała (WMD = -1,01 kg [-3,88; 1,87] dla 24–28 tyg.)

### Wyniki porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD

W wyniku porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD, w grupie stosującej Gla-300 ± bolus ± OAD stwierdzono:

- istotnie statystycznie większą redukcję poziomu HbA1c w dłuższym, 48–52 tyg., okresie przyjmowania interwencji (WMD = -0,58% [-0,84; -0,33]),
- istotnie statystycznie zwiększone zapotrzebowanie na insulinę (WMD = 10,52 U/d [4,57; 16,46] dla 24–26 tyg. oraz 18,60 U/d [10,37; 26,83] dla 48–52 tyg.),
- istotnie statystycznie mniejsze ryzyko i/lub częstość występowania hipoglikemii ogółem (RR = 0,87 [0,78; 0,97] / iloraz częstości = 0,66 [0,51; 0,85] dla 24 tyg.),
- istotnie statystycznie mniejszy przyrost masy ciała (WMD = -0,99 kg [-1,48; -0,50] dla 24–26 tyg.),

- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie:
  - wpływu na redukcję FPG (WMD = -0,59 mmol/l [-1,66; 0,47] dla 24 tyg. i WMD = -0,79 mmol/l [-1,69; 0,11] dla 48–52 tyg.),
  - odsetka pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c <7% (RR = 1,03 [0,83; 1,29] dla 24–26 tyg.),
  - ryzyka i/lub częstości występowania hipoglikemii nocnej (RR = 0,80 [0,63; 1,03] dla 24–26 tyg. oraz RR = 0,76 [0,57; 1,00] dla 48–52 tyg.),
  - ryzyka hipoglikemii ciężkiej (RR = 0,75 [0,35; 1,60] dla 24–26 tyg. oraz RR = 1,00 [0,41; 2,42] dla 48–52 tyg.).

### *Bezpieczeństwo*

#### *Populacja pacjentów nieleczonych uprzednio insuliną (TN)*

#### Wyniki badania Ling 2021: porównanie bezpośrednie Gla-300 + OAD vs NPH + OAD

Nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa.

#### Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs NPH + OAD

Wyniki porównania pośredniego wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa insulin Gla-300 i NPH stosowanych w populacji pacjentów nieleczonych uprzednio insulinami. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia AE i SAE ogółem, podobnie jak AE prowadzących do przerwania terapii, zgonów czy nowotworów. Wyniki porównania nie wskazywały ponadto na zwiększone ryzyko występowania reakcji w miejscu podania u pacjentów leczonych Gla-300 względem NPH.

#### Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD

Wyniki porównania pośredniego wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa insulin Gla-300 + OAD i MIX ± OAD stosowanych w populacji pacjentów nieleczonych uprzednio insulinami. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia AE i SAE ogółem, jak również AE prowadzących do przerwania terapii, zgonów czy nowotworów.

#### *Populacja pacjentów leczonych uprzednio insuliną (TE)*

#### Wyniki porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD vs NPH ± bolus ± OAD

Na podstawie dostępnych danych istniała możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD względem NPH ± bolus ± OAD wyłącznie w odniesieniu do ryzyka wystąpienia AE prawdopodobnie związanych ze stosowaną interwencją oraz AE prowadzących do przerwania leczenia. W żadnym przypadku nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy terapią Gla-300 ± bolus ± OAD oraz NPH ± bolus ± OAD.

#### Wyniki porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD

Wyniki porównania pośredniego wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa schematu Gla-300 ± bolus ± OAD i MIX ± OAD stosowanych w populacji pacjentów leczonych uprzednio insulinami. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia AE i SAE ogółem, jak również AE prawdopodobnie związanych z leczeniem, prowadzących do przerwania terapii, zgonów czy nowotworów.

#### Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

#### *ChPL Toujeo*

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest hipoglikemia (częstotliwość: bardzo często, tj.  $\geq 1/10$ ). Ciężka hipoglikemia, zwłaszcza nawracająca, może prowadzić do ciężkich uszkodzeń neurologicznych. Długotrwała lub ciężka hipoglikemia może stanowić zagrożenie życia. U wielu pacjentów objawy przedmiotowe i podmiotowe neuroglikopenii są poprzedzone przez objawy



wyrównawcze ze strony układu adrenergicznego. Na ogół, im większe i szybsze jest zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, tym objawy te są bardziej zaznaczone.

#### *Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania Toujeo na podstawie ChPL*

##### *Hipoglikemia*

Czas występowania hipoglikemii zależy od profilu działania stosowanych insulin i może ulec zmianie po zmianie schematu leczenia. Szczególnie wnikliwą obserwację oraz monitorowanie glikemii zaleca się u pacjentów z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych i chorobą naczyniową mózgu, jak również u pacjentów z retinopatią proliferacyjną, szczególnie jeśli nie stosowano u nich fotokoagulacji (ryzyko przejściowej utraty wzroku związanej z hipoglikemią). Pacjenci powinni być poinformowani o sytuacjach, w których objawy zapowiadające hipoglikemię mogą być mniej wyraziste. Do czynników zwiększających ryzyko hipoglikemii należą: zmiana miejsca wstrzykiwania produktu leczniczego, poprawa wrażliwości na insulinę (np. usunięcie czynników wywołujących stres), dłuższy wysiłek fizyczny, choroby współistniejące, inne objawy chorobowe (np. wymioty, biegunka), nieprzestrzeganie zasad dotyczących przyjmowania posiłków, spożycie alkoholu, niektóre niewyrównane zaburzenia endokrynologiczne, jednoczesne stosowanie niektórych innych produktów leczniczych wpływających na poziom glikemii.

##### *Choroby współistniejące*

Choroby współistniejące wymagają intensywnej kontroli metabolicznej. W wielu przypadkach wskazane jest wykonanie badania moczu na obecność ciał ketonowych i często konieczne jest zwiększenie dawki insuliny, gdyż zapotrzebowanie na insulinę w takich sytuacjach zwykle wzrasta.

##### *Przeciwciała przeciwko insulinie*

Stosowanie insuliny może być przyczyną powstawania przeciwciał przeciwko insulinie. W rzadkich przypadkach obecność przeciwciał stwarza konieczność zmiany dawki insuliny w celu zmniejszenia skłonności do występowania hiperglikemii lub hipoglikemii.

##### *URPL, EMA, FDA*

Na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono komunikatów i ostrzeżeń dotyczących stosowania produktu leczniczego Toujeo.

##### *Ograniczenia analizy*

W badaniach uwzględnionych w analizie rodzaj stosowanej interwencji nie podlegał zaślepieniu.

W przypadku niektórych metaanaliz agregowano wyniki z badań dla populacji ogólnej i azjatyckiej. Należy podkreślić, że populacje te różniły się m. in. w zakresie masy ciała czy BMI. Ponadto, istnieją doniesienia naukowe raportujące o różnicach w skuteczności insulinoterapii u pacjentów o różnym pochodzeniu etnicznym (do Vale Moreira 2021, Davidson 2013).

Brak oceny bezpieczeństwa w badaniu Ling 2021 (porównanie bezpośrednio Gla-300 + OAD vs NPH + OAD).

W żadnym z badań dla MIX ± OAD w populacji pacjentów TN nie raportowano wyników dotyczących satysfakcji z leczenia w skali DTSQ oraz jakości życia, przez co nie było możliwe przeprowadzenie porównania z ocenianą interwencją (Gla-300 + OAD).

Ocenę jakości życia i ocenę satysfakcji z leczenia ograniczono do zestawienia wyników uzyskanych w poszczególnych badaniach bez przeprowadzania formalnego porównania pośredniego

W uwzględnionych badaniach stwierdzono różnice w zakresie przyjętych definicji hipoglikemii. W szczególności różnice te dotyczyły wartości glikemii, przy której raportowano wystąpienie zdarzenia.

Szczegółowe ograniczenia znajdują się w AWA.

## 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.

Oszacowany 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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono ocenę w horyzoncie 10-letnim.

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy (perspektywa wspólna).

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowo oszacowania z perspektywy społecznej (uwzględniono koszty pośrednie związane z utratą produktywności chorych).

#### Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie Gla-300 w miejsce analizowanych komparatorów jest [redacted] w zależności od analizowanej populacji.

Wartości ICUR w populacji uprzednio nieleczzonej insulinami (TN) wynoszą dla poszczególnych porównań:

- Gla-300 vs NPH (+ OAD):
  - [redacted] w perspektywie NFZ,

- [ ] w perspektywie wspólnej
- Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD:
  - [ ] w perspektywie NFZ,
  - [ ] w perspektywie wspólnej

Wartości ICUR w populacji uprzednio leczonej insulinami (TE) wynoszą dla poszczególnych porównań:

- Gla-300 vs NPH (±bolus ± OAD):
  - [ ] w perspektywie NFZ
  - [ ] w perspektywie wspólnej
- Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD:
  - [ ] w perspektywie NFZ
  - [ ] w perspektywie wspólnej

Podsumowując, [ ] przeprowadzonych oszacowaniach z perspektywy NFZ, ICUR znajduje się [ ] progu opłacalności, a z perspektywy wspólnej w populacji TE dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD [ ] progu opłacalności o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

#### Wyniki analizy progowej

Oszacowane przez Wnioskodawcę ceny progowe leku Toujeo, przy których koszt stosowania jest równy wysokości progu, o którym mowa w ustawie o refundacji wynoszą:

1. w populacji uprzednio nieleczonej insulinami (TN):

- Gla-300 vs NPH (+ OAD):
  - [ ] w perspektywie NFZ,
  - [ ] w perspektywie wspólnej
- Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD:
  - [ ] w perspektywie NFZ,
  - [ ] w perspektywie wspólnej

2. w populacji uprzednio leczonej insulinami (TE):

- Gla-300 vs NPH (±bolus ± OAD):
  - [ ] w perspektywie NFZ
  - [ ] w perspektywie wspólnej
- Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD:
  - [ ] w perspektywie NFZ
  - [ ] w perspektywie wspólnej

Wyniki dla populacji TE należy traktować jako poglądowe ze względu na zachodzenie okoliczności art. 13 ust. 3.

Ze względu na brak oszacowania cen progowych z perspektywy NFZ, ceny te zostały wyznaczone przez analityków Agencji.

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami ceny progowe kształtują się [ ] zaproponowanej ceny zbytu netto w przypadku populacji TN.

## Wyniki analizy wrażliwości

### *Deterministyczna analiza wrażliwości*

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami wnioskodawcy największą zmienność względem wyniku podstawowego dla perspektywy wspólnej obserwowano w przypadku:

- populacji TN:

- Gla-300 vs NPH:



- Gla-300 vs MIX:



- populacji TE:

- Gla-300+bolus vs NPH+bolus:



- Gla-300+bolus vs MIX:



### *Probabilistyczna analiza wrażliwości*

W opinii analityków Agencji prawdopodobieństwo efektywności kosztowej w przypadku porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD dla populacji TE może być przeszacowane – wynik ICUR w analizie deterministycznej był [redacted] względem progu opłacalności. Jednym ze zdiagnozowanych powodów tych rozbieżności może być [redacted]

### *Ograniczenia analizy*

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, do których w szczególności należą: ograniczona transparentność modelu, uwzględnienie charakterystyki początkowej populacji nieodpowiadającej warunkom polskim, zastosowanie danych kosztowych pozyskanych w odmiennych warunkach prawnych, pominięcie części kosztów (igły do insulinoterapii), uwzględnienie stanów użyteczności zdrowia, (mających determinujący wpływ na wyniki oszacowań), spoza lokalnych warunków społeczno-ekonomicznych (polskich lub środkowoeuropejskich), niezmiennosc kosztów terapii w kolejnych latach, ekstrapolacja wyników badań krótkoterminowych (do 52 tyg.) na okresy wieloletnie – do 42 lat, skuteczność terapii w ramach analizy podstawowej określona w ramach porównań pośrednich.

Ponadto, przyjęto stały udział poszczególnych technologii w rynku, co ze względu na szerokość oraz głębokość portfolio technologii przeciwcukrzycowych oraz penetrację rynku przez poszczególne grupy leków może nie być założeniem wiarygodnym (założono stabilność na rynku dostępnych technologii).

**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.*

*Populacja uprzednio nieleczona insulinami (TN)*

W związku z przedstawieniem badania RCT wskazującym na przewagę Gla-300 w porównaniu z refundowanym komparatorem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą** okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

*Populacja uprzednio leczona insulinami (TE)*

Dla populacji TE nie odnaleziono bezpośrednich badań wykazujących przewagę względem technologii refundowanych. W związku z powyższym w opinii analityków Agencji **zachodzą** okoliczności art. 13 ust. 3 dla tej populacji.

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami progowa, urzędowa cena zbytu dla leku Toujeo w populacji TE powinna wynosić:

- z perspektywy NFZ - [redacted] /opakowanie,
- z perspektywy wspólnej - [redacted] /opakowanie

Należy zauważyć, iż oszacowana cena z perspektywy NFZ jest [redacted].

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

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

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

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

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

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

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), oraz płatnika publicznego i pacjenta (wspólnej). Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2024 roku.

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze, istniejący i nowy. W scenariuszu istniejącym założono, że produkt leczniczy Toujeo nie będzie finansowany ze środków publicznych w docelowej populacji chorych. W scenariuszu nowym założono, że produkt leczniczy Toujeo będzie finansowany ze środków publicznych w docelowej populacji chorych.

[Redacted text block]

#### Wyniki analizy wrażliwości

[Redacted text block]

#### Ograniczenia analizy

Przyjęte w analizie dawkowanie leków przyjęto na podstawie danych WHO. Rzeczywiste zużycie może odbiegać od uwzględnionego.

W obliczeniach przyjęto, że udziały komparatorów w I i II roku analizy w scenariuszu istniejącym będą na takim samym poziomie.

Przyjęto, że preparat Toujeo będzie zastępował pozostałe opcje terapeutyczne obecnie stosowane w populacji docelowej niniejszej analizy w sposób proporcjonalny do ich aktualnych udziałów.

Dane kosztowe, dane dotyczące zużycia pasków diagnostycznych do oznaczania poziomu glukozy we krwi oraz dane dotyczące zużycia poszczególnych wstrzykiwaczy leku Toujeo zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej, zatem wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej są także ograniczeniami niniejszej analizy.

Szczegółowe ograniczenia znajdują się w AWA.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Uwagi do zapisów 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 w ocenianych wskazaniach.*

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

Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do świadczeń ze środków publicznych, przedstawionej przez wnioskodawcę nie wykazały wzrostu kosztów refundacji w wariantach z RSS, w związku z czym, Wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

Według oszacowań Wnioskodawcy

Wnioskodawca w piśmie

dotyczącym uzupełnienia wymagań minimalnych, podtrzymał stanowisko, że analiza racjonalizacyjna nie jest wymagana.

Na podstawie art. 25 ust. 14 Ustawy o refundacji leków, analizę racjonalizacyjną, powinna być przedkładana w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji i powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

#### *Wytyczne kliniczne*

W ramach wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono zalecenia czterech organizacji:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD 2023),
- American Diabetes Association (ADA 2023),
- European Association for the Study of Diabete (EASD 2022/ADA-EASD 2022),
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2022)

Opisane wytyczne, u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 wskazują na preferowane stosowanie długodziałających analogów insuliny nad stosowaniem insuliny NPH ze względu na niższe ryzyko występowania hipoglikemii, zwłaszcza hipoglikemii nocnej. NICE 2022 zaleca rozważenie insuliny detemir lub glargine jako alternatywy dla insuliny NPH lub zamiany insuliny NPH na analogi w przypadkach m.in., gdy pacjent wymaga pomocy przy wstrzykiwaniu insuliny, gdy pojawiają się trudności w stosowaniu insuliny NPH i nawracające epizody hipoglikemii.

Wszystkie opisane dokumenty wskazują, że przy wyborze farmakoterapii należy kierować się podejściem spersonalizowanym, należy brać pod uwagę współistniejące choroby, skuteczność, ryzyko hipoglikemii, wpływ na masę ciała, koszt i dostęp do leków, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz indywidualne preferencje pacjenta (ADA 2023, PTD 2023, ADA-EASD 2023, NICE 2022). Po rozpoczęciu stosowania insuliny należy kontynuować leczenie metforminą (jeśli nie jest przeciwwskazana) i/lub innymi lekami hipoglikemizującymi, jeśli wskazane. Należy monitorować osoby dorosłe z cukrzycą typu 2 stosujące insulinę bazową pod kątem zapotrzebowania na insulinę krótko działającą przed posiłkami. W przypadku zapotrzebowania na insulinę bazową  $> 0,3-0,5$  j./kg na dzień i braku wyrównania glikemii można rozważyć intensyfikację leczenia insuliną krótko działającą, doposiłkową lub mieszkankami insuliny (PTD 2023, ADA-EASD 2022, NICE 2022).

#### *Rekomendacje refundacyjne*

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (HAS 2015/2018, NCPE 2015, PBAC 2015, SMC 2015) i 1 dokument bez wskazania rekomendacji (NICE 2015):

- HAS 2015/2018 we wskazaniu: leczenie cukrzycy u dorosłych, rekomendacja pozytywna wskazująca, że oceniany produkt leczniczy w cukrzycy typu 2 jest lekiem drugiego rzutu, stanowiąc alternatywę dla insuliny o pośrednim czasie działania (NPH), jeśli istnieje ryzyko ciężkiej nocnej hipoglikemii. W 2018 Komitet zalecił utrzymanie leku Toujeo na liście leków refundowanych,
- NCPE 2015 we wskazaniu: leczenie cukrzycy u dorosłych, rekomendacja pozytywna po poufnych negocjacjach cenowych,
- PBAC 2015 we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą, rekomendacja pozytywna przy jednoczesnym odrzuceniu deklarowanej korzyści w przypadkach hipoglikemii i modelowanej efektywności kosztowej w terapii cukrzycy typu 2. Ponadto, zaznaczono, iż zapotrzebowanie kliniczne na tę dodatkową postać insuliny glargine jest niewielkie,
- SMC 2015 we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, w ograniczonym zakresie gdy występują nawracające epizody hipoglikemii oraz u pacjentów, którzy wymagają profesjonalnej pomocy medycznej przy wykonaniu iniekcji insuliny. Wydano rekomendację pozytywną w ww. ograniczonym wskazaniu,
- NICE 2015 we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, bez wskazania decyzji. Dokument nie zawiera rekomendacji finansowej, stanowi podsumowanie dowodów dot. oceny Toujeo w leczeniu dorosłych z cukrzycą typu 2 i odesłanie do wytycznych NICE 2015 (aktualizowanych w 2022), gdzie wskazano, że u pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy wymagają rozpoczęcia insulinoterapii, można rozważyć terapię insuliną detemir lub glargine jako alternatywę względem terapii insuliną NPH, w przypadkach: potrzeby pomocy opiekuna lub profesjonalnej pomocy medycznej przy wykonaniu iniekcji insuliny, podczas gdy stosowanie insuliny glargine lub insuliny detemir pozwoliłoby na ograniczenie liczby iniekcji z dwóch do jednej dziennie, częstych epizodów hipoglikemii wpływających znacząco na styl życia, potrzeby stosowania dwóch iniekcji insuliny NPH na dobę w skojarzeniu z OAD.



## Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 03.04.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.423.2023.2.EBI), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Toujeo (insulina glargine), roztwór do wstrzykiwań, 300 j/ml, 10 wstrzykiwaczy 1,5 ml SoloStar, GTIN: 05909991231538 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 2023 r. poz. 826), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 66/2023 z dnia 19 czerwca 2023 roku w sprawie oceny leku Toujeo (insulina glargine) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 66/2023 z dnia 19 czerwca 2023 roku w sprawie oceny leku Toujeo (insulina glargine) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych,
2. Raport nr OT.423.0.8.2023. Wniosek o objęcie refundacją leku Toujeo (insulina glargine) we wskazaniu: Leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych . Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 06.06.2023r.