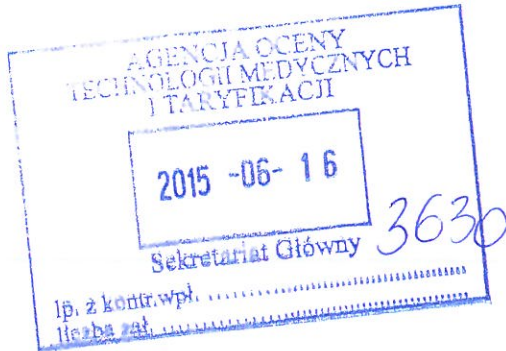




AOTMiT-BP-073-6/KM/2015

Warszawa, dnia 16 czerwca 2015 r.



Pan

Igor Radzewicz-Winnicki

Podsekretarz Stanu

Ministerstwo Zdrowia



W odpowiedzi na pismo znak: PLA.4600.91.2015.RS z dnia 26 marca 2015 r. w sprawie wydania opinii Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w zakresie różnic dotyczących skuteczności klinicznej, skuteczności praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania insuliny ludzkiej w porównaniu do analogów insuliny ludzkiej oraz mieszanek insuliny ludzkiej w porównaniu do mieszanek analogów insuliny ludzkiej stosowanych w leczeniu cukrzycy uprzejmie proszę o przyjęcie następującej odpowiedzi.

W opinii Prezesa AOTMiT wyniki części odnalezionych dowodów naukowych wskazują, że analogi insulin (lispro, aspart, glulisine) i mieszanki analogów insulin w porównaniu do mieszanek insuliny ludzkiej są interwencjami, które w porównaniu do insulin ludzkich wykazują wpływ na obniżenie poziomu HbA1c, częstość epizodów hipoglikemii, poziom glikemii na czczo, ale siła tych interwencji jest słaba. Inne z doniesień cytowanych w przeprowadzonym przeglądzie wskazują na różnice nieistotne statystycznie między porównywanymi interwencjami w odniesieniu do ocenianych punktów końcowych. Z uwagi na fakt, że ocenę interwencji oparto na przeglądach systematycznych o porównywalnej jakości, siła wnioskowania z poszczególnych dowodów naukowych ma porównywalne znaczenie. Tabela poniżej przedstawia porównanie wyników odnalezionych doniesień w odniesieniu do problemu decyzyjnego postawionego przez Pana Ministra.

Tabela 1. Podsumowanie wyników odnalezionych dowodów naukowych w odniesieniu do najważniejszych punktów końcowych (źródło: Raport Nr: AOTMiT-BP-434-2/2015)

Badanie	HbA1c	FG	Hipoglikemia ogółem	Hipoglikemia ciężka	Hipoglikemia nocna	Pow. makronaczyniowe	Pow. mikronaczyniowe
Pacjenci leczeni insuliną							
Heller 2013	IAsp	NS	NS	X	NS	X	X



16062015
KM

Badanie	HbA1c	FG	Hipoglikemia ogółem	Hipoglikemia ciężka	Hipoglikemia nocna	Pow. makronaczyniowe	Pow. mikronaczyniowe
AHRQ 2008 vs RHI	NS	RHP ^l	NS	NS	X	X	X
AHRQ 2008 vs NPH	NS	X	NS	X	X	X	X
Cammarota 2013 – BO	X	X	X	X	X	RAI	NS
Cukrzyca typu 1							
Conegero Sanches 2013	NS	X	NS	X	X	X	X
Rys 2011	IAsp	NS	RHI	NS	IAsp	X	X
Jacobsen 2009	RAI	X	RAI	X	X	X	X
Siebenhofer 2009 - IAsp	NS	X	NS	opis	?	X	X
Siebenhofer 2009 – ILis	IS	X	NS	opis	?	X	X
Gough 2007 -ILis	NS ^c	X	ILis ^d	ILis ^e	ILis ^e	X	X
Gough 2007 - IAsp	IAsp	X	X	X	IAsp ^d	X	X
Gough 2007 – IGlu	IGlu	X	NS	X	X	X	X
Plank 2005	RAI	X	NS	X	X	X	X
Morgan 2013 - BO	BIAsp ^a	X	NS	X	X	X	X
Cukrzyca typu 1 u osób dorosłych							
SINGH 2009 – IAsp	IS	X	X	IS	IS	X	X
SINGH 2009 - ILis	IS	X	X	NS	X	X	X
CADTH 2008 – IAsp	IS	X	NS	NS	IS	X	X
CADTH 2008 – ILis	IS	X	X	IS	IS	X	X
Cukrzyca typu 1 u dzieci i młodzieży							
Siebenhofer 2009	NS	X	NS/IS ^l	NS	NS/IS ^l	X	X
SINGH 2009 – IAsp	NS	X	X	NS	NS	X	X
SINGH 2009 - ILis	NS	X	X	NS	IS	X	X
CADTH 2008 – IAsp	X	X	X	X	X	X	X
CADTH 2008 – ILis	NS	X	NS/IS ^l	NS	NS/IS ^l	X	X
PLANK 2005	NS	X	NS/RAI ^h	X	X	X	X
Cukrzyca typu 1 u kobiet w ciąży							

Badanie	HbA1c	FG	Hipoglikemia ogółem	Hipoglikemia ciężka	Hipoglikemia nocna	Pow. makronacyniowe	Pow. mikronacyniowe
Gonzales Blanco 2011	NS	X	NS	X	X	X	X
Siebenhofer 2009	NS	X	RHI	opis	X	X	X
CADTH 2008	NS	X	NS	NS	X	X	X
PLANK 2005	NS	X	RHI	X	X	X	X
Cukrzyca typu 2							
Rys 2011	NS	RHI	NS	NS	NS	X	X
Whyte 2011	RAI	X	X	NS	NS	X	X
Mannucci 2009	RAI	X	X	NS	X	X	X
Siebenhofer 2009	NS	X	NS	opis	?	X	X
SINGH 2009 – IAsp	NS	X	X	NS	NS	X	X
SINGH 2009 – ILis	NS	X	X	NS	NS	X	X
CADTH 2008 – IAsp	NS	NS	IS	NS	NS	X	X
CADTH 2008 - ILis	NS	X	NS	NS	IS	X	X
Qayyum 2008	NS	NS	NS	NS	X	X	X
Gough 2007 – ILis	NS	X	IS ^f	X	IS ^f	X	X
Gough 2007 - IGlu	IS	X	NS	X	X	X	X
Gough 2007 - BIAsp	NS	X	NS	X	IS ^g	X	X
Gough Tibaldi 2007 BIAsp	NS	NS	NS	?	X	X	X
PLANK 2005	NS	X	NS	X	X	X	X
Morgan 2013 - BO	BIAsp 30	X	BIAsp 30	X	X	X	X
Rathmann 2013 – BO	NS	X	X	X	X	RAI ^b	NS
Shah 2013 – BO	BIAsp 30	BIAsp 30	X	BIAsp 30	BIAsp 30	X	X
Cukrzyca ciężarnych							
Siebenhofer 2009	NS	X	NS	X	X	X	X
CADTH 2008 - ILis	NS	X	NS	X	X	X	X
PLANK 2005	NS	X	?	X	X	X	X

BO – badanie obserwacyjne

FG – (ang. fasting glucose) poziom glikemii na czczo

? dane niejednoznaczne (w 1 badaniu brak różnic, w 2 badaniu – różnice IS na korzyść analogów insuliny) a tylko w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych insuliną

b wyjściowe ryzyko choroby wieńcowej i niewydolności serca było IS wyższe w grupie RHI

c w 6 z 7 badań włączonych do oceny

d dane z 3 badań

e dane z 2 badań

f dane z 1 badania (w pozostałych 2 różnice NS)

g dane z 1 badania (w pozostałych 5 różnice NS)

h brak różnic IS w populacji dzieci, różnice IS na korzyść RAI w populacji młodzieży

i wyniki NS w populacji dzieci, IS w populacji młodzieży

j vs BIAsp 70/30 oraz Lispro 50/50

Kolorem wypełnienia pola zaznaczono istnienie różnic istotnych statystycznie, a w treści wskazano terapię, której korzyść wykazano w badaniu. W przypadku zdarzeń negatywnych, jak np. epizody hipoglikemii, w przypadku wykazania różnic IS w odpowiednich polach wskazywano interwencję, której stosowanie wiązało się z IS mniejszą liczbą negatywnych zdarzeń.

Istotnym ograniczeniem wnioskowania jest fakt, że odnalezione dowody naukowe nie pozwalają na porównanie wpływu ocenianych interwencji w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych, tj. zgon/przeżycie oraz odległych powikłań cukrzycy. Odnalezione dwa badania obserwacyjne dotyczące oceny wpływu porównywanych interwencji na długoterminowe powikłania wskazują na różnice nieistotne statystycznie w odniesieniu do częstości powikłań mikronaczyniowych oraz na różnice istotne statystycznie w odniesieniu do częstości powikłań makronaczyniowych na korzyść analogów insulin (wyniki dotyczące powikłań makronaczyniowych w jednym z odnalezionych badań interpretuje się z dużą ostrożnością, gdyż wyjściowe ryzyko wystąpienia tych powikłań było wyższe w grupie leczonej insulinami ludzkimi).

Ponadto, w opinii Prezesa AOTMiT warto rozważyć ocenę wpływu zastosowania porównywanych interwencji w polskiej populacji pacjentów z cukrzycą na częstość występowania w tej populacji epizodów ciężkiej hipoglikemii wymagającej leczenia szpitalnego oraz powikłań mikro- i makronaczyniowych wymagających zaopatrzenia medycznego. W zależności od zadanego pytania badawczego, analizę można przeprowadzić retrospektywnie na podstawie danych kohorty pacjentów lub przekrojowo. Ocena ta wymagałaby zestawienia danych o udzielonych świadczeniach lekowych pacjentom z cukrzycą z m. in. danymi o udzielonych świadczeniach szpitalnych udzielonych w związku z wystąpieniem hipoglikemii i pozwoliłaby na ocenę realnych relacji między ocenianymi interwencjami a powikłaniami cukrzycy.

Na zakończenie należy wspomnieć, że Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji deklaruje wsparcie w ewentualnym dodatkowym porównaniu przedmiotowych interwencji.

Z upoważnienia Prezesa

Dyrektor
Wydziału Taryfikacji
G. Sujkowska
Gabriela Sujkowska

W załączeniu: Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania insuliny ludzkiej w porównaniu do analogów insuliny ludzkiej oraz mieszanek insuliny ludzkiej z insuliną NPH w porównaniu do mieszanek analogów insuliny ludzkiej z protaminą. Przegląd systematyczny. Raport Nr: AOTMiT-BP-434-2/2015