

Dotyczy pisma: OT.4330.5.2019.AZ.2

MZ I: *W ramach analizy klinicznej (AKL): AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych (§ 4. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia) – nie podano wskaźnika zapadalności (zachorowalności) i rozpowszechnienia (chorobowości) dla jednego z wnioskowanych wskaźników, tj. cukrzycy o znanej przyczynie (tzw. inne specyficzne typy cukrzycy).*

ODP: Nie odnaleziono informacji nt. współczynników epidemiologicznych, tj. wskaźnika zachorowalności oraz chorobowości dla cukrzycy o znanej przyczynie (tzw. inne specyficzne typy cukrzycy), a informacja ta została uzupełniona w przedłożonych analizach.

MZ II: *W ramach analizy klinicznej (AKL): Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Zgodnie z AKL wnioskodawcy w przypadku T2DM publikacje włączone do przeglądu systematycznego dotyczyły „populacji nieco szerszej niżeli populacja docelowa” (AKL s. 31). W AKL wnioskodawcy nie przeanalizowano przekładalności wyników otrzymanych we włączonych badaniach na wnioskowaną populację, tj. pacjentów z cukrzycą typu 2 „leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ ” oraz „leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii”.*

ODP: W AKL nie przeprowadzono „analizy przekładalności wyników” otrzymanych we włączonych badaniach na wnioskowaną populację, ponieważ nie odnaleziono dowodów naukowych umożliwiających taką ocenę. Jednocześnie należy podkreślić, że:

1. Dowody naukowe dla Ryzodeg® przedstawione w AKL uwzględniały populację nieznacznie różniącą się od populacji docelowej.
2. Efekt terapeutyczny związany ze stosowaniem preparatu Ryzodeg® był stabilny i nie wyodrębniono żadnych subpopulacji, w których możliwe byłoby wskazanie lepszych lub gorszych efektów terapii.
3. Wnioskowana populacja docelowa jest tożsama z aktualnymi wskazaniem refundacyjnych dla długodziałających insulin analogowych. Jednocześnie dotychczasowe próby poszerzenia populacji docelowej poprzez usunięcie ograniczeń refundacyjnych kończyły się niepowodzeniem Wnioskodawców.
4. Dowody naukowe uwzględnione w procesie refundacji dla aktualnie finansowanych długodziałających insulin analogowych również nie były w pełni zgodne z definicją populacji docelowej, a zawężenie dokonano w oparciu o doświadczenie kliniczne (np. że LAA pozwalają zmniejszyć ryzyko hipoglikemii, zatem są najbardziej przydatne u pacjentów, u których te hipoglikemie występują). Jednocześnie należy zauważyć, że np. dla pierwszego zrefundowanego produktu z tej grupy insulin (Lantus®) dowody naukowe także nie były w pełni zgodne z definicją populacji podlegającej aktualnie refundacji - spośród 28 badań RCT zidentyfikowanych w ramach wstępnej analizy klinicznej tylko niewielka ich część (6 badań) została przeprowadzona w populacji

uprzednio leczonej insuliną, przy czym wcześniejsza insulinoterapia uwzględniała mieszanki lub nie podano rodzaju zastosowanej insuliny [3],

5. Istnieją merytoryczne przesłanki, które wskazują że korzyści ze stosowania produktu leczniczego Ryzodeg® mogą być nawet większe w populacji docelowej niż te obserwowane w badaniach klinicznych, gdyż w populacji obciążonej wyższym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii istnieje większy obszar do poprawy (tj. zastosowanie terapii redukującej tego rodzaju epizody przyniesie najpewniej większą korzyść u pacjentów, u których wyjściowe tych zdarzeń jest więcej).
6. Ponadto należy zaznaczyć, że w badaniach zakwalifikowanych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa Ryzodeg® uczestniczyli pacjenci u których wcześniejsza insulinoterapia okazała się nieskuteczna w schemacie *basal ± OAD* lub *basal-bolus* (w tym także pacjenci po nieskutecznym leczeniu insuliną NPH), a wyjściowy poziom HbA1c mieścił się w przedziale 7-10% przy średnich wartościach przekraczających 8%.

MZ III: AE nie zawiera analizy podstawowej (§ 5. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). W AE wnioskodawcy pominięto jedno z wnioskowanych wskazań, tj. cukrzycę o znanej przyczynie.

ODP: Nie odnaleziono danych pozwalających na przeprowadzenie porównania w populacji pacjentów z cukrzycą o znanej przyczynie.

Populację docelową określono zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym dla insuliny glargine i insuliny determir, tj. innych długodziałających analogów insuliny stanowiących komparatory dla IDegAsp. Wskazania te obejmują cukrzycę o znanej przyczynie pomimo, że podobnie jak w przedłożonej analizie dla IDegAsp nie znaleziono badań pozwalających na przeprowadzenie porównania w tej populacji.

MZ IV: Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

- a. brak wystarczającego uzasadnienia przyjęcia 5-letniego horyzontu; w analizie wrażliwości powinien być uwzględniony także horyzont dożywotni;

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT *horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów*. W analizie ekonomicznej nie uwzględniono występowania długoterminowych komplikacji cukrzycy (zawały, udary, itp.), gdyż są one determinowane przede wszystkim przez wartość parametru HbA1c, dla którego stwierdzono równorzędność między porównywanymi interwencjami. W konsekwencji jedynymi efektami zdrowotnymi uwzględnionymi w modelu i wpływającymi na QALY są BMI i częstość występowania hipoglikemii, dla których założono stałe różnice dla porównywanych interwencji poczynając od 52. tygodnia (w przypadku T1DM) lub 26. tygodnia (w przypadku T2DM). Ponadto w analizie ekonomicznej nie uwzględniono śmiertelności (jako czynnika nieróżnicującego porównywane interwencje). W konsekwencji różnice w QALY mierzone w skali roku są stałe w kolejnych latach poczynając od 2. roku horyzontu czasowego.

Podobnie, jedynymi kosztami uwzględnionymi w analizie są koszty związane z insulinoterapią (insuliny, testy SMBG, igły, lancety) oraz z występowaniem hipoglikemii, które są stałe poczynając od 52. lub 26. tygodnia. W konsekwencji różnice w kosztach mierzone w skali roku są, podobnie jak różnice w QALY, stałe w kolejnych latach poczynając od 2. roku horyzontu czasowego.

W świetle powyższych spostrzeżeń stosunek inkrementalnych kosztów i QALY jest stały w kolejnych latach, a co za tym idzie wydłużanie horyzontu czasowego ma marginalny wpływ na wartość ICUR i nie zmienia wnioskowania z analizy.

W przypadku uwzględnienia śmiertelności oszacowane różnice w kosztach i QALY zmniejszałyby się w jednakowym stopniu, proporcjonalnie według uwzględnionych prawdopodobieństw zgonu w kolejnych latach. W konsekwencji, również w przypadku uwzględnienia śmiertelności stosunek inkrementalnych kosztów i QALY byłby stały w kolejnych latach.

Biorąc pod uwagę powyższe uwagi, przyjęcie dożywotniego horyzontu wpłynęłoby w minimalnym stopniu na ICUR i nie zmieniłoby wnioskowania w analizie. W konsekwencji uwzględniony 5-letni horyzont analizy jest wystarczający do oszacowania kosztów i efektów zdrowotnych, a testowanie dłuższych horyzontów, w tym dożywotniego, nie wnosi dodatkowej informacji.

Jednocześnie, należy zaznaczyć, że ze względu na zalecenie dot. testowania horyzontu czasowego w ramach analizy wrażliwości zawarte w Wytycznych AOTMiT (*„Wpływ założeń dotyczących długości horyzontu czasowego należy przetestować w ramach analizy wrażliwości”*) w ramach analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej testowano alternatywne założenie dotyczące horyzontu czasowego (horyzont czasowy równy 1 rok).

b. brak wystarczającego uzasadnienia przeprowadzenia CUA dla porównania wnioskowanej technologii z insuliną biaspart (BIAsp) w populacji pacjentów z T2DM oraz z insuliną detemir (IDet) + insulina aspart (IAsp) w populacji pacjentów T1DM. W związku z niejednoznacznymi wynikami AKL, zdaniem Agencji dla tych porównań należy przeprowadzić CMA (w tym oszacować cenę progową). Podobne stanowisko przedstawiono w australijskiej rekomendacji PBAC 2017, co skutkowało odpowiednimi poprawkami we wniosku ocenionym przez PBAC 2018.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT CMA przeprowadza się *„w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie”*. W przypadku porównania z BIAsp w T2DM w AKL wykazano istotną statystycznie przewagę w zakresie ryzyka wystąpienia hipoglikemii ciężkiej oraz nocnej, natomiast w przypadku porównania z IDet + IAsp w T1DM wykazano istotną statystycznie przewagę w zakresie ryzyka wystąpienia hipoglikemii nocnej. W konsekwencji w przypadku tych porównań nie ma podstaw do stwierdzenia równorzędności klinicznej. Ponadto uzyskane wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że inkrementalne QALY dla ww. porównań są wyższe niż 0,03, co oznacza, w świetle cytowanej w analizie publikacji McClure 2018, że różnice między interwencjami są istotne klinicznie. W związku z powyższym brak jest podstaw do przeprowadzenia CMA dla porównania z BIAsp w T2DM i IDet + IAsp w T1DM.

Informacje zamieszczone w australijskiej rekomendacji nie pozwalają na porównanie wyników klinicznych, w tym w zakresie częstości hipoglikemii, między analizą australijską i przedłożoną AOTMiT analizą dla IDegAsp. W szczególności, w analizie australijskiej jako źródło niepewności odnośnie postulowanej przewagi IDegAsp nad BIAsp wskazano brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkiej hipoglikemii podczas gdy w przedłożonej do AOTMiT analizie klinicznej dla IDegAsp wykazano istotną statystycznie różnicę w zakresie tego punktu końcowego (RR = 0,36 [0,18; 0,72]) na korzyść IDegAsp. W analizie australijskiej uwzględniono ponadto subpopulacje pacjentów dotychczas nieleczonych insulinami oraz uprzednio leczonych insulinami, przy czym nie jest jasne w jakim stopniu uwagi odnośnie braku przewagi IDegAsp względem BIAsp w analizie australijskiej odnoszą się do poszczególnych subpopulacji oraz czy wyniki dotyczące częstości hipoglikemii analizowane były w podziale na subpopulacje czy łącznie. Ponadto, w australijskiej rekomendacji nie oceniano porównania IDegAsp vs IDet + IAsp w T1DM pod kątem właściwej metodyki analizy.

W związku z powyższymi spostrzeżeniami, jedyną właściwą metodyką dla porównania z IDet + IAsp w T1DM i BIAsp w T2DM jest analiza kosztów-użyteczności, natomiast australijska rekomendacja nie może być bezpośrednio odnoszona do wyników analiz przedłożonych AOTMiT.

Ponadto, należy zaznaczyć, że w świetle wyników CUA i uzyskanych oszczędności dla IDegAsp względem komparatorów z perspektywy NFZ (również w przypadku ograniczenia analizy jedynie do kosztów insulinoterapii), ewentualne przeprowadzenie CMA wykazałoby również oszczędności, a zatem nie zmieniałoby wnioskowania o opłacalności IDegAsp względem BIAsp w T2DM i IDet + IAsp w T1DM.

MZ V: Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia) – nie załączono modelu dla porównania IDegAsp+IAsp vs IDet+IAsp w T1DM. Jednocześnie załączono dwa modele elektroniczne dotyczące porównania IDegAsp±OAD vs BIAsp±OAD w T2DM nie precyzując przy tym, który z modeli posłużył do przeprowadzonej analizy ekonomicznej w ww. porównaniu, załączonej do wniosku refundacyjnego

Wniosek został uzupełniony w przedmiotowym zakresie (załączono 2 oddzielne modele: dla porównania IDegAsp+IAsp vs IDet+IAsp w T1DM oraz dla porównania IDegAsp±OAD vs BIAsp±OAD w T2DM).

MZ VI: BIA nie zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz prognoz, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

- a. nie uzasadniono przyjęcia założenia, że wszyscy pacjenci z T2DM stosujący Ryzodeg, będą go stosować samodzielnie, tj. bez skojarzenia z insuliną szybkodziałającą (bolusem). Zapisy ChPL Ryzodeg przewidują, że lek ten może być stosowany zarówno samodzielnie, jak i w skojarzeniu z insuliną szybkodziałającą;

Uzasadnienie przyjęcia założenia, że wszyscy pacjenci z T2DM stosujący Ryzodeg, będą go stosować go samodzielnie zawarto w rozdziale 1.6 analizy wpływu na budżet: „założono, że

(...) pacjenci z T2DM będą stosować IDegAsp w monoterapii lub w skojarzeniu z OAD (zgodnie z ChPL dla Ryzodeg). Założenie to jest zgodne z porównaniami przeprowadzonymi w analizie klinicznej i analizie ekonomicznej. W ChPL dla Ryzodeg dopuszczono również możliwość stosowania IDegAsp w skojarzeniu z bolus w T2DM. Niemniej jednak wyniki badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej wskazują na jednakową skuteczność w zakresie kontroli glikemii w T2DM dla IDegAsp ± OAD i MIXa / LAA + bolus ± OAD, a więc bez konieczności dodania bolus do IDegAsp. W konsekwencji stosowanie skojarzenia IDegAsp + bolus w T2DM nie ma uzasadnienia w świetle dostępnych dowodów naukowych i nie zostało uwzględnione w niniejszej analizie.”

- b. założono, że lek Ryzodeg kwalifikuje się do istniejącej grupy limitowej, jednak w analizie wrażliwości należałoby przetestować również wariant z utworzeniem nowej grupy limitowej.

W analizie wpływu na budżet przedstawiono uzasadnienie kwalifikacji IDegAsp do grupy limitowej 14.3. W związku z faktem, że IDegAsp cechuje się podobnym działaniem terapeutycznym i zbliżonym mechanizmem działania do innych preparatów insulin, a także podobną skutecznością do insulin długodziałających refundowanych w ramach grupy limitowej 14.3 kwalifikacja do nowej grupy limitowej nie jest uzasadniona. W związku z powyższym, w analizie wpływu na budżet odstąpiono od testowania alternatywnych wariantów kwalifikacji do grupy limitowej.

Niemniej jednak, wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Agencji, poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości, w której przetestowano wariant z utworzeniem nowej grupy limitowej dla preparatu Ryzodeg®. Uzyskane wyniki wskazują, że przyjęcie alternatywnego założenia nie zmienia wnioskowania z analizy.

Tabela 1.
Inkrementalne wydatki – analiza wrażliwości dla wariantu z utworzeniem nowej grupy limitowej

Kategoria	Wydatki inkrementalne		
	2019	2020	2021
Perspektywa NFZ	██████	██████	██████
Perspektywa NFZ + pacjent	██████	██████	██████

- c. nie uwzględniono insuliny NPH w prognozowanym przejęciu udziałów w rynku przez lek Ryzodeg, mimo że istnieje możliwość przejęcia części udziałów od insuliny ludzkiej.

Insulina NPH nie została uwzględniona w prognozowanym przejęciu udziałów w rynku przez IDegAsp ponieważ:

- wśród pacjentów z T1DM preferowanym przez wytyczne modelem MDI jest stosowanie LAA z RAA, ze względu na mniejsze ryzyko występowania hipoglikemii oraz zwiększenie jakości życia pacjentów – ewentualne stosowanie insuliny ludzkiej w T1DM w świetle wytycznych może być spowodowane jedynie aspektem finansowym (niższa odpłatność dla pacjenta w porównaniu z

LAA), w konsekwencji pacjenci stosujący insulinę NPH nie będą skłonni do zmiany / wyboru terapii na IDegAsp, gdyż wiązać się ona będzie dla nich z podobnym obciążeniem finansowanym jak stosowanie LAA,

- wśród pacjentów z T2DM populację docelową analizy stanowią pacjenci z T2DM leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ lub leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii, czyli pacjenci w kolejnej linii po niepowodzeniu terapii insuliną NPH – pacjenci tacy wymagają zmiany terapii, zatem nie stosują insuliny NPH.

W świetle powyższych uwag w praktyce klinicznej IDegAsp nie będzie zastępować insuliny NPH.