
Dotyczy pisma: OT.4330.11.2019.AKP.2

MZ I: Informacje złożone w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia): Brak uwzględnienia wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2019.

ODP: Zgodnie z § 2 Rozporządzenia – „Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych” należy zatem jednoznacznie stwierdzić, że przedłożone przez Wnioskodawcę analizy spełniają powyższe wymaganie. Wychodząc jednak naprzeciw oczekiwaniom AOTMiT wspomniane wytyczne PTD 2019 zostały uwzględnione w Analizie Problemu Decyzyjnego, przy czym należy zauważyć, że w porównaniu z wytycznymi PTD z 2018 roku, nie zmieniają one opisanego w tym dokumencie algorytmu postępowania terapeutycznego chorych z T1DM i T2DM, a co za tym idzie nie wpływają na dalsze wnioskowanie.

MZ II: W ramach analizy klinicznej (AKL):

1. AKL nie zawiera kryteriów selekcji do przeglądu systematycznego badań pierwotnych w zakresie charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach (§ 4. ust. 1 pkt 4 lit b Zarządzenia). W AKL brak wystarczającego uzasadnienia dla ograniczenia interwencji wnioskowanej do interwencji stosowanej „w schematach terapeutycznych aktualnie finansowanych ze środków publicznych w Polsce”, co tym samym wykluczyło z przeglądu badanie Onset 8 (NCT02500706), w którym insuliną bazową w obu ramionach (Fiasp vs NovoRapid) była insulina degludec.

ODP: Zgodnie z § 4.1 pkt 3 Rozporządzenia – „Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, zawiera: 1) porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [...]”, z kolei wg przyjętych w Rozporządzeniu definicji refundowaną technologią opcjonalną jest technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Wobec powyższego przyjęte w AKL kryteria włączenia wynikają wprost z przepisów prawa, a zatem nie wymagają dodatkowego uzasadnienia. Warto jednocześnie podkreślić, że w badaniu Onset 8 pacjenci w grupie kontrolnej stosowali schemat insulinoterapii złożony z IAsp oraz insuliny degludec, a ta ostatnia w chwili przedłożenia wniosku nie była finansowana ze środków publicznych na terenie Polski. Oznacza to, że oceniany schemat nie spełniała kryterium definicji refundowanej technologii opcjonalnej wg rozporządzenia.

MZ II: W ramach analizy klinicznej (AKL):

2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań (§ 4. ust. 3 pkt 6 Zarządzenia). W AKL przy opisie wyników badania Onset 4 (Zijlstra 2018) pominięto przypadki niewyjaśnionej hiperglikemii.

ODP: Zgodnie z wytycznymi EMA odnośnie przeprowadzenia badań w zakresie T1DM i T2DM podstawowym miernikiem skuteczności terapii jest redukcja poziomu HbA1c, która jest uzupełniana przez drugorzędowe parametry, np. FPG [1]. W związku z powyższym w AKL zaprezentowano wszystkie istotne z punktu widzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa punkty końcowe. Pominięcie w tym zestawieniu punktu końcowego jakim są hiperglikemie nie stanowi istotnego ograniczenia przedłożonej AKL ani nie wpływa na uzyskane wnioski, gdyż parametr ten jest jedynie dodatkowym, mniej istotnym miernikiem, wykorzystywanym uzupełniająco przy ocenie profilu bezpieczeństwa. Mając, na uwadze oczekiwania AOTMiT w AKL uzupełniono informacje nt. epizodów hiperglikemii.

MZ III: W ramach analizy ekonomicznej (AE):

3. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej dla porównania FIAsp pre + IDet vs IAsp + IDet zaobserwowano istotne statystycznie różnice w zakresie zmiany poziomu HbA1c: -0,10 [95% CI: -0,19; -0,00] u pacjentów z T1DM stosujących insulinę metodą wielokrotnych wstrzyknięć. Jednak jak wskazuje Europejska Agencja Leków (raport oceniający z 10.11.2016 nr EMA/CHMP/50360/2017) „Niewielka różnica w redukcji HbA1c między Fiasp i NovoRapid [IAsp – przyp. Agencji] obserwowana u pacjentów z T1DM (...) nie jest uznawana za istotną klinicznie”. W australijskiej rekomendacji refundacyjnej (PBAC 2018) wskazano, że lek powinien być refundowany na podstawie wyników badań potwierdzających hipotezę non-inferiority, pod warunkiem przyjęcia ceny 1 IU produktu leczniczego Fiasp na poziomie ceny 1 IU komparatora (IAsp) w analizie minimalizacji kosztów. Zatem przeprowadzenie CUA nie jest zasadne, gdyż zgodnie z wytycznymi AOTMiT „w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów”.

Ponadto niezasadne jest przedstawienie odrębnych analiz dla FIAsp stosowanego przed posiłkiem i FIAsp stosowanego po posiłku. Analiza ekonomiczna powinna być przeprowadzona jako jedna analiza minimalizacji kosztów, uwzględniająca zarówno podawanie leku przed jak i po posiłku.

W związku z powyższym analizy nie spełniają następujących wymagań: § 5. ust. 1-12 Rozporządzenia

ODP: W cytowanym przez AOTMiT raporcie EMA przeprowadzono dyskusję na temat istotności klinicznej uzyskanej różnicy dla HbA1c. W szczególności stwierdzono, że:

- Kliniczna istotność wpływu na PPG i wynikającej z niej małej redukcji HbA1c po 26 tygodniach jest niejasna (rozdz. 2.5.4 Raportu).
- Brak jest spójnych danych potwierdzających, że tak mała różnica w HbA1c u pacjentów z T1DM przekłada się na zmniejszone ryzyko powikłań cukrzycy. Różnice w zakresie PPG mogą być istotne klinicznie, ale jest niepewne czy wpływ na PPG stanowi niezależny wskaźnik ryzyka, biorąc pod uwagę ograniczony wpływ na HbA1c. Ponadto, efekt maleje w czasie (rozdz. 3.6.1 Raportu).

Wydaje się zatem, że stanowisko EMA odnośnie istotności klinicznej zaobserwowanej różnicy w poziomie HbA1c nie jest jednoznaczne.

Należy zaznaczyć, że redukcja HbA1c nie jest jedynym punktem końcowym, dla którego wykazano istotną statystycznie przewagę FIAsp pre nad IAsp. W ramieniu FIAsp pre istotnie statystycznie niższe niż w ramieniu IAsp było ryzyko wystąpienia hipoglikemii, w tym hipoglikemii ogółem, hipoglikemii potwierdzonej, hipoglikemii ciężkiej lub potwierdzonej, hipoglikemii dziennej ogółem, hipoglikemii dziennej potwierdzonej, hipoglikemii dziennej ciężkiej lub potwierdzonej oraz hipoglikemii objawowej dziennej ciężkiej lub potwierdzonej. Istotnie statystycznie mniejsza była także częstość występowania epizodów: hipoglikemii objawowej potwierdzonej lub ciężkiej, hipoglikemii nocnej ogółem (po 52 tyg. leczenia), hipoglikemii nocnej potwierdzonej oraz hipoglikemii nocnej objawowej ciężkiej lub potwierdzonej. Z punktu widzenia modelowania w CORE szczególnie istotna jest częstość występowania epizodów hipoglikemii objawowej potwierdzonej lub ciężkiej, gdzie uzyskano wartość *rate ratio* równą 0,96 [0,94; 0,98] (po 52 tyg. leczenia).

Epizody hipoglikemii to zdarzenia odczuwalne przez pacjenta, które mają bezpośredni wpływ na jakość życia, dlatego spełniają kryteria istotnego klinicznie miernika efektu zdrowotnego. Ponadto występowanie hipoglikemii przekłada się na wzrost śmiertelności, co potwierdzają liczne doniesienia naukowe [2–4]. Wobec powyższego różnice w zakresie występowania hipoglikemii, niezależnie od różnic w HbA1c, przesądzają o wyborze techniki analitycznej.

Istotność kliniczna uzyskanego efektu zdrowotnego podlegała weryfikacji również na etapie modelowania efektów zdrowotnych za pomocą modelu CORE. W ramach analizy przyjęto za McClure i wsp. 2018 [5], że minimalna istotna klinicznie różnica w efektach zdrowotnych wynosi 0,03 QALY i uprawnia do przeprowadzenia CUA. W niniejszej analizie dla porównania FIAsp pre vs IAsp w analizie podstawowej uzyskano inkrementalny wynik [REDACTED].

W świetle powyższych informacji wybór techniki analitycznej CUA dla porównania FIAsp pre vs IAsp jest w pełni uzasadniony.

Warto również zaznaczyć, że pomimo wykazania istotnej przewagi FIAsp nad IAsp [REDACTED].

W świetle danych klinicznych brak jest uzasadnienia dla łącznej analizy danych z ramion FIAsp pre i FIAsp post. W badaniu Onset-1 interwencje te analizowane były oddzielnie, w szczególności przeprowadzono dla nich oddzielną analizę statystyczną. Ponadto interwencje te cechują się heterogenicznością w zakresie schematu podawania, co bezpośrednio wpływa na uzyskiwane efekty zdrowotne, natomiast kumulacja ilościowa możliwa jest tylko w przypadku potwierdzenia homogeniczności klinicznej i metodycznej. Przeprowadzenie łącznej analizy jest niemożliwe również ze względu na przyjętą odmienną technikę analityczną dla tych interwencji (CUA dla FIAsp pre – jak wykazano wyżej i CMA dla FIAsp post).

MZ III: W ramach analizy ekonomicznej (AE):

4. Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia) – analiza wnioskodawcy została przeprowadzona w modelu CORE, do którego nie udostępniono loginu i hasła.

ODP: [REDACTED]

MZ IV: W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):

5. BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit c Rozporządzenia). Według wnioskodawcy w związku z brakiem finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych, nikt z chorych jej nie stosuje. Nie przedstawiono jednak wystarczającego uzasadnienia dla tego założenia, które wydaje się nie być prawidłowe, biorąc pod uwagę, że lek jest dostępny na polskim rynku.

ODP: [REDACTED]

MZ IV: W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):

6. BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 6 ust. pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia). W BIA nie uwzględniono przejmowania udziałów w rynku od insuliny ludzkiej (RHI) oraz kosztów ich stosowania, natomiast zgodnie danymi NFZ otrzymanymi przez Agencję, w latach 2016-2018, krótkodziałające insuliny ludzkie stosowało około 30% pacjentów z cukrzycą typu I.

ODP: Jak wspomniano w BIA (rozdz. 1.3.2): „Zgodnie z zaleceniami wszystkich wytycznych, w tym również wytycznych PTD 2018 oraz PTD 2019, **preferowanymi insulinami w schemacie MDI są analogi insuliny**, tj. LAA jako insulina bazalna oraz RAA jako insulina posiłkowa. Wybór ten podyktowany jest mniejszym ryzykiem występowania hipoglikemii oraz lepszą jakością życia pacjentów w porównaniu z leczeniem innymi typami insuliny, tj. insulinami NPH i RHI.” W związku z powyższym, w świetle wytycznych, ewentualne stosowanie krótkodziałających insulin ludzkich w T1DM może być spowodowane aspektem finansowym (niższa odpłatność dla pacjenta w porównaniu z RAA) lub faktem, że u danego pacjenta preferowany jest profil farmakokinetyczny typowy dla insuliny ludzkiej. Można zatem przyjąć, że pacjenci stosujący obecnie insuliny ludzkie nie będą zainteresowani zmianą na FIAsp,

gdyż jeśli przyczyną wyboru insuliny ludzkiej były aspekty ekonomiczne (mniejsza dopłata) to nie ulegną one zmianie ([REDACTED]). Jeśli natomiast przyczyną wyboru insuliny ludzkiej były kwestie profilu farmakokinetycznego typowego dla insulin ludzkich, to również nie ulegną one zmianie, gdyż FIAsp cechuje się jeszcze szybszym działaniem, a więc w znacznie większym stopniu różni się od insuliny ludzkiej niż IAsp.

W konsekwencji można przyjąć, że pacjenci stosujący krótkodziałające insuliny ludzkie nie będą skłonni do zmiany / wyboru terapii na FIAsp.

MZ IV: W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):

7. BIA nie zawiera oszacowań, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonanych na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2 (§ 6. ust. 3 Rozporządzenia). Brak wariantu, w którym wydatki ponoszone przez płatnika oszacowano na podstawie danych dotyczących liczby pacjentów. Wydatki NFZ oszacowano na podstawie zakładanej wielkości sprzedaży.

ODP: W § 6 ust. 1. pkt 1 i 2 zdefiniowano wymóg oszacowania liczebności populacji, ale nie określono sposobu w jaki należy takie oszacowanie przeprowadzić. Oznacza to, że technika analityczna jest pozostawiona do decyzji autorów analizy i powinna być wybrana w sposób optymalny dla danego problemu zdrowotnego. W przypadku gdy dostępne są wiarygodne dane sprzedażowe, a nowa terapia będzie zastępować istniejące opcje, wówczas szacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie danych sprzedażowych pozwala uzyskać najbardziej precyzyjne wyniki, dlatego zostało zastosowane w przedłożonej analizie.

Oszacowanie wydatków, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5 przeprowadzono zatem w oparciu o zakładaną wielkość sprzedaży, która odzwierciedla liczebność populacji oszacowaną zgodnie z wymaganiami określonymi w § 6 ust. 1. pkt 1 i 2. W konsekwencji brak jest podstaw do kwestionowania spełnienia wymagań w zakresie § 6. ust. 3 Rozporządzenia.

MZ V: W ramach wskazania źródeł danych:

8. Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia). W AKL i BIA nie podano nazwisk ekspertów biorących udział w opracowaniu analiz, a jedynie podano informacje, iż dane te dostępne są u wykonawcy.

ODP: W ramach niniejszych analiz nie korzystano z opinii ekspertów – zapisy w poszczególnych analizach zmieniono adekwatnie.

Ponadto, zgodnie z wytycznymi HTA, proszę o oszacowanie miesięcznego kosztu stosowania leku Fiasp na jednego pacjenta (perspektywa NFZ/świadczeniobiorca) w porównaniu do poszczególnych

komparatorów uwzględnionych w BIA (wraz z podaniem zakresu kosztów dla cen poszczególnych substancji tj. min-max).

ODP: W przedłożonej analizie zestawiono miesięczne koszty stosowania Fiasp, IAsp, ILis i IGlU z perspektywy pacjenta bez uwzględnienia projektu Leki 75+ (rozdz.2.7, tabela 9).

W odpowiedzi na prośbę Agencji, analiza została uzupełniona o koszty z perspektyw płatnika publicznego i pacjenta dla analizy podstawowej (średnia odpłatność płatnika publicznego / pacjentów uwzględniająca zarówno pacjentów objętych jak i nieobjętych projektem Leki 75+) oraz obu wariantów analizy wrażliwości oraz zakresy cen dla poszczególnych substancji (rozdz. 2.9.1, tabele 24-26).

Proszę również o dołączenie wszelkich dodatkowych niepublikowanych danych i informacji wykorzystanych w analizach, w celu umożliwienia ich weryfikacji, a także o aktualizację analiz względem nowego Obwieszczenia MZ.

ODP: Przedłożone analizy są aktualne na dzień złożenia wniosku, tj. zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 27 grudnia 2018 roku. W aktualnie obowiązującym Obwieszczeniu MZ ceny uwzględnionych leków pozostały na niezmienionym poziomie, zatem złożone analizy są również zgodne z aktualnym Obwieszczeniem MZ.

Bibliografia

1. EMA. (2018) Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus_en.pdf.
2. ORIGIN Trial Investigators, Mellbin LG, Rydén L, Riddle MC, Probstfield J, Rosenstock J, Díaz R, Yusuf S, Gerstein HC. (2013) Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur. Heart J.* 34(40):3137–3144.
3. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, Dudl RJ, Ismail-Beigi F, Kimel AR, Hoogwerf B, Horowitz KR, Savage PJ, Seaquist ER, Simmons DL, Sivitz WI, i in. (2010) The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 340:b4909.
4. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. (2012) Increased Mortality of Patients With Diabetes Reporting Severe Hypoglycemia. *Diabetes Care* 35(9):1897–1901.
5. McClure NS, Sayah FA, Ohinmaa A, Johnson JA. (2018) Minimally Important Difference of the EQ-5D-5L Index Score in Adults with Type 2 Diabetes. *Value Health* 21(9):1090–1097.