

---

## Dotyczy pisma: OT.4330.11.2019.AKP.2

MZ I: W związku z niewykazaniem istotnej klinicznie przewagi ocenianej interwencji nad komparatorem, przeprowadzenie CUA należy uznać za niezasadne. Argumenty przedstawione w odpowiedzi na pierwsze wezwanie do uzupełnienia analiz, przekazanej pismem z dnia 18.04.2019 r., nie potwierdzają wykazania przewagi ocenianej interwencji nad komparatorem. Zgodnie ze Streszczeniem EPAR dla ogółu społeczeństwa, zawierającym główne wnioski z raportu EPAR EMA/CHMP/50360/2017: W porównaniu z dopuszczonym do obrotu lekiem zawierającym insulinę aspart NovoRapid obniżenie stężenia glukozy we krwi następuje szybciej w przypadku leku Fiasp, chociaż całkowity zakres tego działania jest zbliżony w obydwóch przypadkach. Nie ma jednak pewności, czy może to powodować różnicę pod względem ryzyka powikłań cukrzycowych. Jeśli chodzi o bezpieczeństwo, całkowity odsetek i ciężkość działań niepożądanych były porównywalne do leku NovoRapid, chociaż hipoglikemia występowała częściej w ciągu pierwszych 2 godzin po podaniu dawki leku Fiasp. (...)

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

ODP: W przedłożonej analizie ekonomicznej została przeprowadzona analiza użyteczności kosztów (CUA), co jest w pełni zgodne zarówno z aktualną wiedzą w zakresie oceny technologii medycznych, jak i z Rozporządzeniem, gdyż:

- 1) w analizie klinicznej wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść FIAsp,
- 2) w świetle zapisów Rozporządzenia przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów nawet przy braku różnic w efektach zdrowotnych nie jest obligatoryjne,
- 3) zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów wymaga szczegółowego uzasadnienia, a w publikacjach źródłowych, na które powołują się wytyczne AOTMiT 2016 wyraźnie wskazano, że preferowaną techniką analityczną powinna być analiza użyteczności kosztów, nawet jeśli nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Ad. 1)

Analiza kliniczna, została przeprowadzona zgodnie z wymogami Rozporządzenia oraz wytycznych HTA z 2016, na podstawie najbardziej aktualnych danych. Stanowisko EMA przygotowano w 2017 roku w oparciu o dostępne wówczas dane kliniczne dla leku FIAsp. Tymczasem analiza kliniczna powinna być **aktualna na dzień złożenia wniosku**, dlatego oprócz raportu EMA uwzględniono również szereg innych źródeł danych, w tym najnowsze publikacje oraz raporty z badań klinicznych, na podstawie których wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w zakresie redukcji HbA1c oraz redukcji wybranych epizodów hipoglikemii.

---

Warto zwrócić uwagę, że ocena istotności klinicznej, w przeciwieństwie do oceny istotności statystycznej, ma charakter subiektywny i wielowymiarowy. Wymaga uwzględnienia szeregu aspektów, takich jak: wielkość i rodzaj efektu zdrowotnego, ewentualne dodatkowe korzyści związane z interwencją oraz jej profil bezpieczeństwa. W tym przypadku wykazano, że zastosowanie FIAsp zamiast NovoRapid przyczyniło się zarówno do poprawy kontroli glikemii, jak również do redukcji ryzyka wybranych epizodów hipoglikemii, podczas gdy w przypadku insulinoterapii prowadzonej za pomocą identycznych preparatów lepszą kontrolę glikemii można uzyskać jedynie zwiększając intensyfikację leczenia (np. poprzez zwiększenie dawki insuliny), co jednak zazwyczaj wiąże się ze wzrostem ryzyka hipoglikemii i/lub wzrostem masy ciała. Jeśli zatem uzyskujemy poprawę kontroli glikemii bez wzrostu lub ze spadkiem ryzyka epizodów hipoglikemii, to należy to przypisywać odmiennemu profilowi farmakokinetycznemu obu preparatów [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Jedną z metod umożliwiających ocenę czy zaobserwowane różnice w efektach mają znaczenie kliniczne jest ich przekształcenie na uniwersalne jednostki zdrowotne, do których należy wskaźnik QALY (liczba lat życia skorygowanych jakością) oceniany w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA). W przedłożonych analizach przekształcenie zaobserwowanych w badaniu Onset-1 różnic pomiędzy FIAsp a NovoRapid przeprowadzono z wykorzystaniem modelu CORE. Model ten to w pełni zwalidowane narzędzie wykorzystywane powszechnie do wykonywania analiz użyteczności kosztów w cukrzycy. Uzyskana inkrementalna korzyść z zastosowania FIAsp wynosi [REDACTED], podczas gdy w literaturze za minimalną istotną różnicę przyjmuje się 0,03 (McClure i wsp. 2018 [2]). Co więcej, w literaturze naukowej dostępnych jest szereg publikacji prezentujących wyniki analiz użyteczności dla porównania różnych preparatów przeciwcukrzycowych (w tym preparatów insuliny), gdzie różnica w efektach zdrowotnych nie przekraczała 0,2 QALY (Tabela 1). Dotychczasowa praktyka AOTMiT również wskazuje, że akceptowano analizy, w których inkrementalny efekt nie przekraczał 0,2 QALY, a dla sporej części z nich wydano również pozytywne rekomendacje (Tabela 2).

Tabela 1.  
Analizy użyteczności kosztów dot. leków p/cukrzycowych z wykorzystaniem modelu CORE

Publikacja	Kraj	Typ cukrzycy	Porównanie	QALY
Malkin S. et al. 2019 [3]	Estonia	Typ 2	semaglutide vs liraglutide	0,130
Barnett A. et al. 2018 [4]	Wielka Brytania	Typ 2	liraglutide vs sitagliptin	0,160
Basson M et al. 2018 [5]	Francja	Typ 2	Dulaglutide vs exanatide	0,047
Kvapil M et al. 2018 [6]	Czechy	Typ 2	IDegLira vs basal bolus	0,310
Hunt B. et al. 2017 [7]	Włochy	Typ 2	Liraglutide vs Lixisenatide	0,120
Russell-Jones D. et al. 2017 [8]	Wielka Brytania	Typ 2	FIAsp. vs IAsp	0,130
Brown S. et al. 2014 [9]	Kanada	Typ 2	IGlar vs sitagliptin	0,080
Smith-Palmer J. et al. 2012 [10]	Szwecja	Typ 2	IDet vs NPH	0,110
Tunis S et al. 2010 [11]	Kanada	Typ 2	IGlar + OAD vs MIX	0,043
Pratoomsoot C. et al. 2009 [12]	Wielka Brytania	Typ 2	ILisp vs RHI	0,10
Palmer A. et al. 2004 [13]	Wielka Brytania	Typ 2	IDet vs NPH	0,090

Tabela 2.  
Zestawienie wybranych analiz użyteczności kosztów ocenianych przez AOTMiT w latach 2015 - 2017

Analiza	Różnica w QALY	Zastrzeżenia do metodyki analizy ekonomicznej	Rodzaj rekomendacji	Uwagi
<b>Prolia Zlecenie 072/2016</b>	0,06 – 0,07	Brak	Negatywna	Rekomendacja negatywna ze względu na niepewność odnośnie kosztów, brak badań w populacji docelowej i niepewność dot. liczebności populacji docelowej
<b>Synagis Zlecenie 024/2017</b>	~0,10	Brak	Negatywna	Rekomendacja negatywna ze względu na brak efektywności kosztowej
<b>Synagis Zlecenie 048/2015</b>	0,093	Brak	Pozytywna	Rekomendacja pozytywna pod warunkiem obniżenia ceny (...) lub wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zapewni obniżenie ceny lub kosztów terapii paliwizumabem.
<b>Maviret Zlecenie 170/2017</b>	0,09–0,1	Brak	Pozytywna	Rekomendacja pozytywna pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej leku względem wszystkich dostępnych technologii opcjonalnych, niezależnie od analizowanej subpopulacji pacjentów.
<b>Epclusa Zlecenie 153/2017</b>	0,01–0,04	Brak	Pozytywna	Rekomendacja pozytywna pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej leku względem wszystkich dostępnych technologii opcjonalnych, niezależnie od analizowanej subpopulacji pacjentów.
<b>Epclusa Zlecenie 152/2017</b>	0,10	? Brak porównania z lekiem Zepatier	Pozytywna	Rekomendacja pozytywna pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej leku względem wszystkich dostępnych technologii opcjonalnych, niezależnie od analizowanej subpopulacji pacjentów.

---

Ad 2)

Formując tezę o niezgodności przedłożonej analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem nie podano konkretnej podstawy prawnej – ograniczono się jedynie do wskazania całego paragrafu dotyczącego analizy ekonomicznej. W rzeczywistości **nie istnieje żaden przepis Rozporządzenia nakazujący obligatoryjne wykonanie analizy minimalizacji kosztów (CMA)** przy braku różnic w efektach zdrowotnych.

Konieczność oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego jakością (czyli *de facto* wykonania CUA) uregulowana jest w § 5 ust. 2 pkt. 2: *Analiza podstawowa zawiera: [...], oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;*

Z kolei o możliwości wykonania CMA jest mowa w § 5 ust. 3, którego brzmienie warto przytoczyć: *W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.*

Warto w tym miejscu zwrócić uwagę na 2 aspekty. Po pierwsze, przytoczone przepisy nie precyzują charakteru różnic tj. czy chodzi o różnice istotne klinicznie czy o różnice istotne statystycznie. Po drugie przepisy te zaledwie „dopuszczają” wykonanie CMA, co oznacza, że nie ma jednoznacznego i bezwzględnego wymogu wykonania CMA zamiast CUA, w każdym przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych. Pozostawiono jedynie taką możliwość wnioskodawcy. W świetle aktualnej wiedzy z zakresu oceny technologii medycznych powyższe sformułowania mają głębokie uzasadnienie merytoryczne. Można zatem uznać, że nie wynikają one z przypadku, czy niedopatrzeń, ale ze świadomego i w pełni przemyślanego postępowania (por. pkt 3 poniżej). Jak już wcześniej wspomniano ocena istotności klinicznej różnic pomiędzy grupami w dużej mierze ma charakter subiektywny, a stwierdzenie nawet niewielkich różnic w kilku obszarach może dawać efekt synergistyczny lub antagonistyczny. Uznana metodą pozwalającą na ujednoczenie i zsumowanie efektów zdrowotnych jest CUA, w ramach której efekt zdrowotny wyrażony w jednostkach naturalnych zamieniany jest na lata życia skorygowane jakością (QALY). Jednocześnie, jeśli w wyniku obliczeń różnica w efektach zdrowotnych wynosi 0 QALY, wówczas CUA sprowadza się do porównania kosztów pomiędzy interwencjami, czyli przyjmuje postać klasycznej CMA. **Tym samym wykonanie CUA przy braku różnic w efektach zdrowotnych nigdy nie prowadzi do błędnych wniosków, natomiast zbyt pochopne wykonanie CMA zamiast CUA może skutkować podjęciem błędnych decyzji refundacyjnych.**

Ad. 3)

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych z 2016 roku „analiza minimalizacji kosztów jest przedstawiana, jeśli istniejące dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne. Warto tutaj zwrócić uwagę, że użyte w w/w fragmencie stwierdzenia odnoszą się do konieczności potwierdzenia równorzędności terapeutycznej, a zatem nie wystarczy wykazanie „braku różnic” – konieczne jest potwierdzenie równorzędności terapeutycznej. O tym, że nie jest to wyłącznie tzw. „gra słów”, ale świadome i w pełni uzasadnione stwierdzenie świadczy fakt, że w tym miejscu Wytyczne odwołują się do publikacji Briggs et al. 2001 [14], w której przeprowadzono szczegółowe rozważania nt. sytuacji, gdy wykonanie analizy minimalizacji kosztów jest uzasadnione.

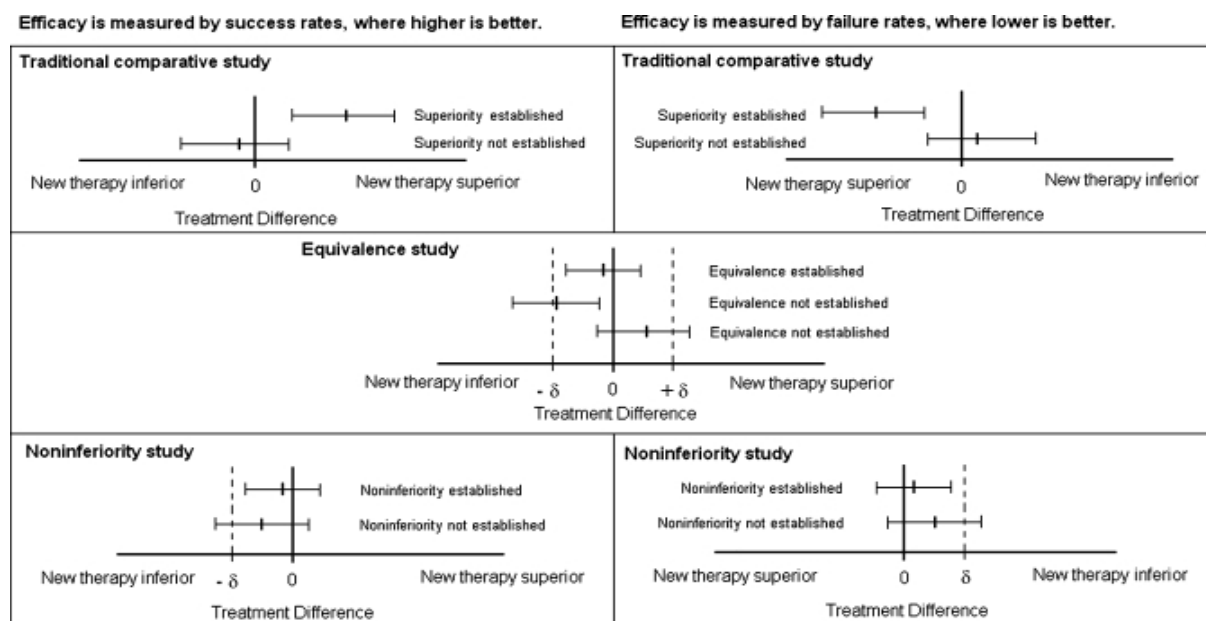
Zgodnie z przytoczoną publikacją, jeżeli badanie kliniczne [na podstawie którego przeprowadzane jest wnioskowanie] nie zostało zaprojektowane do wykazania równorzędności porównywanych interwencji (*equivalence trial*), niewłaściwym podejściem byłoby przeprowadzenie CMA bazującego na zaobserwowanym braku istotnych statystycznie różnic w efektach. W opinii autorów analiza powinna skupiać się na oszacowaniu kosztowej efektywności zamiast na testowaniu hipotezy o różnicy w efektach (oryg.: *unless a study has been specifically designed to show the equivalence of treatments (in terms of costs or effects), it would be inappropriate to conduct cost-minimization or outcome-maximization type analysis on the basis of an observed lack of significance in either the effect or cost differences between treatments. Instead, analysts should focus their attention on estimation of cost-effectiveness rather than on hypothesis testing of cost or effect differences*).

W badaniu Onset-1 nie testowano hipotezy zakładającej równoważność (*equivalence*), lecz zostało ono zaprojektowane do wykazania nie gorszej skuteczności tj. *non inferiority* (różnice pomiędzy oboma typami badań przedstawiono poniżej - Tabela 3, Rysunek 2). Co więcej, w badaniu Onset-1 wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy Fiasp pre a insuliną NovoRapid. W konsekwencji czego oraz w świetle rekomendacji sformułowanej w publikacji Briggs et al. 2001, do której wprost odnoszą się zapisy Wytycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzenie CMA dla tego porównania byłoby nieuzasadnione.

**Tabela 3.**  
**Kluczowe charakterystyki projektów badań klinicznych [15]**

Kategoria	Non-inferiority	Equivalence
Cel badania	Ocena czy nowa interwencja jest nie gorsza od komparatora przy określonym predefiniowanym marginesie	Identyfikacja jakiegokolwiek istotnej klinicznie różnicy między interwencjami
Hipoteza zerowa	Interwencja oceniana jest gorsza od komparatora o więcej niż predefiniowany margines	Istnieje istotna statystycznie różnica między porównywanymi interwencjami
Kryteria oceny równoważności	Predefiniowany margines określa najmniejszą różnicę między interwencjami, która jest klinicznie akceptowalna	Margines równorzędności określa maksymalną różnicę między interwencjami, która jest klinicznie akceptowalna

**Rysunek 2.**  
**Kluczowe charakterystyki projektów badań klinicznych [16]**



Podobne zasady dotyczące wyboru techniki analitycznej obowiązują w innych agencjach HTA. Zgodnie ze stanowiskiem wytycznych kanadyjskiej agencji HTA (CADTH), CMA nie stanowi formalnej oceny ekonomicznej. Wskazano przy tym, że właściwą metodykę analizy ekonomicznej stanowi CUA nawet wówczas, gdy istnieją wiarygodne dowody wskazujące na podobne efekty zdrowotne uzyskiwane za pomocą porównywanych interwencji, gdyż CUA pozwala na ocenę niepewności inkrementalnego efektu poprzez wykonanie probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA), ułatwiając w ten sposób przeprowadzenie właściwej oceny opłacalności (oryg: *A cost-minimization analysis (CMA) is a costing exercise and not a formal economic evaluation. As such, a CMA is not an appropriate reference case analysis. A CUA remains the appropriate approach, even where convincing evidence is available to show that important outcomes are similar, as it allows for the analysis of the uncertainty in incremental effect (through probabilistic analysis), facilitating the necessary comparison across all technologies.*) [17].

Podsumowując, w świetle przytoczonych argumentów, brak jest jakichkolwiek powodów do kwestionowania przyjętej w analizie ekonomicznej techniki analitycznej, gdyż:

- 1) wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami,
- 2) przeprowadzenie CUA zawsze jest dopuszczalne, nawet przy braku różnic w efektach na co wskazują zapisy Rozporządzenia oraz wytyczne oceny technologii medycznych zarówno polskie, jak również opracowane przez inne agencje HTA,
- 3) Uzyskany efekt inkrementalny na poziomie ██████████ potwierdza, że wybór techniki analitycznej jest właściwy i zgodny z dotychczasową praktyką AOTMiT, gdyż istnieją liczne przykłady analiz ekonomicznych dołączanych do wniosków refundacyjnych, w których wnioskowanie przeprowadzono z wykorzystaniem CUA przy podobnej lub niższej inkrementalnej różnicy w efekcie zdrowotnym.

---

*MZ I (cd): Ponadto niezasadne jest przedstawienie odrębnych analiz dla FIAsp stosowanego przed posiłkiem i FIAsp stosowanego po posiłku. Takie podejście analityczne należy uznać za niezasadne biorąc pod uwagę, że zapisy ChPL dopuszczają oba sposoby podawania: „Produkt leczniczy Fiasp jest insuliną doposiłkową podawaną podskórnie do 2 minut przed rozpoczęciem posiłku, z możliwością podania do 20 minut po rozpoczęciu posiłku”, i nie ma możliwości wydania odrębnych decyzji refundacyjnych w zależności od tego, czy pacjenci mieliby przyjmować wnioskowaną interwencję przed czy po posiłku.*

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

Warto zwrócić uwagę, że podobnie jak w poprzednim przypadku nie podano konkretnej podstawy prawnej, która rzekomo nie została spełniona.

Badanie Onset-1 zostało zaprojektowane jako badanie trójramienne, a uzyskane wyniki wskazują, że FIAsp stosowana w schemacie analogicznym jak dotychczas dostępna insulina aspart (preparat NovoRapid) pozwala na uzyskanie lepszej kontroli glikemii, przy mniejszym ryzyku niektórych epizodów hipoglikemii. Z kolei ta sama insulina (FIAsp) stosowana po posiłku pozwala uzyskać efekty zdrowotne porównywalne z insuliną aspart podawaną przed posiłkiem. Podsumowując, FIAsp w porównaniu z IAsp pozwala uzyskać – lepsze efekty zdrowotne, przy zachowaniu takich samych restrykcji w zakresie schematu dawkowania lub takie same efekty przy większej elastyczności schematu dawkowania. Kumulacja ilościowa wyników nie jest zasadna, gdyż stwierdzono różnice w efektach zdrowotnych pomiędzy interwencjami, a uśrednienie efektu na podstawie badania Onset-1 oznaczałoby przyjęcie założenia, że 50% pacjentów będzie stosować FIAsp przed posiłkiem, a pozostałe 50% po posiłku, natomiast brak jest podstaw do przyjęcia takiego założenia.

Należy podkreślić, że zaprezentowane w analizie ekonomicznej wyniki stanowią scenariusze skrajne:

- FIAsp pre – 100% dawek przyjmowanych jest przed posiłkiem
- FIAsp post – 100% dawek przyjmowanych jest po posiłku.

Jednocześnie, w obu scenariuszach wnioski z analizy ekonomicznej odnośnie opłacalności terapii są takie same, dlatego nie istnieje dylemat wydania dwóch odrębnych decyzji refundacyjnych.

Tym niemniej wychodząc naprzeciw oczekiwaniom AOTMiT przeprowadzono symulację zakładającą, że w części przypadków FIAsp będzie stosowana przed posiłkiem, a w części po posiłku. Założono, przy tym, że uzyskiwany efekt zdrowotny będzie średnią ważoną odsetkiem osób przyjmujących FIAsp wg określonego schematu. Brak jest danych RWD, które umożliwiłyby określenie jaki odsetek chorych będzie stosował FIAsp po posiłku, natomiast na podstawie publikacji Peters 2017 [18] wiadomo, że aktualnie w populacji z cukrzycą typu 1 około 32% pacjentów przyznało, że stosuje insulinę po posiłku. Wobec powyższego w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowanie opłacalności przy założeniu, że 32% pacjentów przyjmować będzie FIAsp po posiłku, a 68% przed posiłkiem. Dane przyjęte w dodatkowym wariantcie o raz wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 4, Tabela 5). Uzyskane



wyniki wskazują, że przy przyjętych założeniach FIAsp jest technologią dominującą, która zapewnia uzyskanie ok. [redacted] przy mniejszych kosztach terapii.

**Tabela 4.**  
Efektywność interwencji – T1DM – MDI – FIAsp Pre/Post vs IAsp

Parametr	IDet + FIAsp pre/post	IDet + IAsp
Wartość bazowa HbA1c [%]		7,51
Zmiana poziomu HbA1c [%], średnia (SE)	0	0,07
Wartość bazowa BMI [kg/m <sup>2</sup> ],		26,93
Zmiana BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SE)	0	-0,03
Częstość występowania hipoglikemii ciężkich [epizodów/100 pacjentolat]	20	23
Częstość występowania hipoglikemii łagodnych [epizodów/100 pacjentolat]	4373	4482
Koszt roczny schematu	[redacted]	NFZ: 2285,81 NFZ + pacjent: 3453,90

**Tabela 5.**  
Wyniki CUA – FIAsp pre/post vs IAsp

Kategoria	FIAsp pre vs IAsp	FIAsp post vs IAsp	FIAsp pre/post vs IAsp
<b>Perspektywa NFZ</b>			
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Całkowite koszty	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Perspektywa NFZ + pacjent</b>			
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Całkowite koszty	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR	[redacted]	[redacted]	[redacted]

**MZ II:**

*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. Mimo deklaracji, iż „Login i hasło dostępowe zostały przekazane osobnym e-mailem” zawartej w odpowiedzi na pierwsze wezwanie do uzupełnienia analiz, przekazanej pismem z dnia 18.04.2019 r., do dnia dzisiejszego Agencja nie otrzymała stosownych uzupełnień.*

[redacted]

[redacted]

[redacted]



---

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

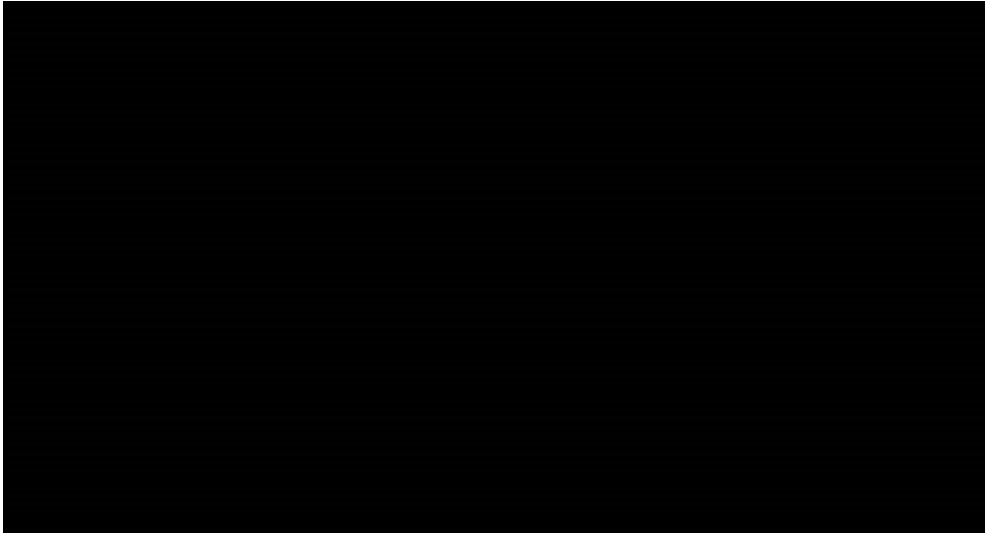
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

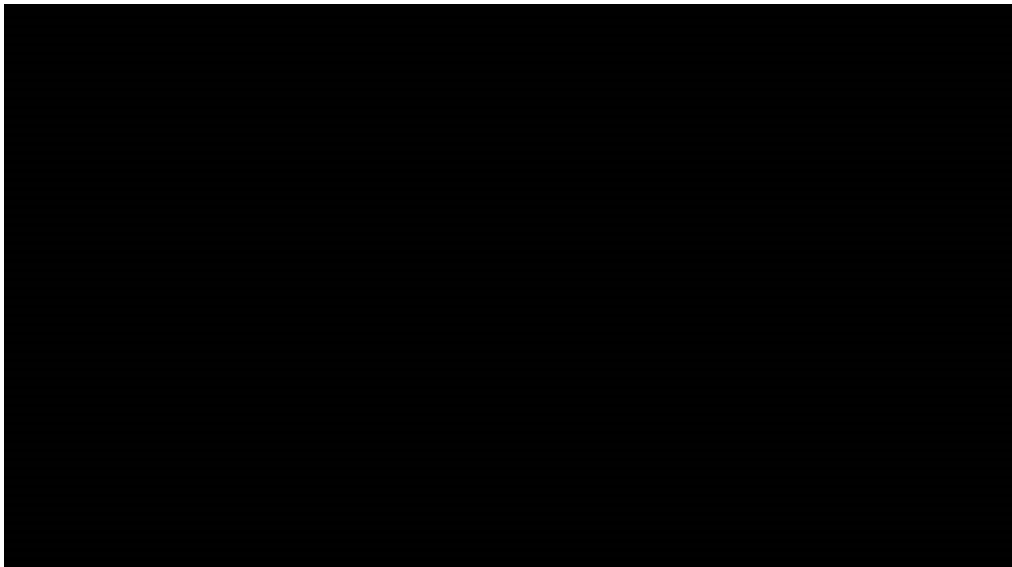
[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted line of text]



---

*MZ III: W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):*

*3. 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. Dodatkowo w badaniu Peters 2017, na którym oparto założenia dotyczące struktury rynku po objęciu refundacją produktu leczniczego Fiasp, nie wyszczególniono, z jakiej insuliny korzystali pacjenci przyjmujący bolus w trakcie lub po posiłku (ponad 30% pacjentów z T1DM). Zatem istnieje możliwość, że część z tych pacjentów przyjmowała insuliny ludzkie. Przedstawione przez wnioskodawcę uzasadnienie, przekazane pismem z dn. 18.04.2019 r., jest niewystarczające*

ODP: Szczegółowe uzasadnienie przedstawiono w ramach APD w sekcji dotyczącej uzasadnienia wyboru komparatorów. Insulina ludzka regularna różni się od dostępnych obecnie szybko działających analogów dłuższym czasem wchłaniania, co w konsekwencji sprawia, że musi być stosowana około 30 min. przed posiłkiem podczas gdy szybko działające analogi ze względu na szybsze tempo wchłaniania mogą być podawane bezpośrednio przed posiłkiem. Zastosowanie szybko działających analogów przyczynia się do większej elastyczności terapii. Ze względu na aktualnie obowiązujące zasady refundacji preparaty zawierające insulinę ludzką regularną dostępne są za opłatą ryczałtową, natomiast dopłata do szybko działających analogów wynosi od 11 do 40 zł.

Skoro zatem około 30% pacjentów z cukrzycą typu 1 nadal stosuje insuliny ludzkie regularne, to wytłumaczenia należy doszukiwać się w następujących czynnikach:

- a) terapia insuliną ludzką dla części pacjentów jest optymalna i nie potrzebują oni szybciej działającej insuliny posiłkowej,
- b) wyższa odpłatność za szybko działające analogii stanowi barierę do stosowania tej formy terapii.

FIAsp to analog insuliny cechujący się jeszcze szybszym tempem wchłaniania niż dostępne obecnie analogi szybko działające, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Nie ma zatem przesłanek do twierdzenia, że FIAsp będzie stanowić alternatywę terapeutyczną dla preparatów zawierających insulinę ludzką regularną. Tym niemniej w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowanie uwzględniające, że docelowo ok. 10% pacjentów stosujących obecnie insulinę ludzką regularną zmieni terapię na FIAsp w przypadku objęcia go refundacją (5% w 2020 roku i 10% w 2021 roku). Wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 6). [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 6.  
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – z uwzględnieniem preparatów zawierających insulinę ludzką regularną [mln zł]

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2020	2021
<b>Perspektywa NFZ</b>		
Wydatki całkowite	■	■
w tym FIAsp	■	■
<b>Perspektywa NFZ + pacjent</b>		
Wydatki całkowite	■	■
w tym FIAsp	■	■

## Bibliografia

- 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.
- Malkin SJP, Russel-Szymczyk M, Liidemann G, Volke V, Hunt B. (2019) Once-Weekly Semaglutide Versus Once-Daily Liraglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes: A Long-Term Cost-Effectiveness Analysis in Estonia. *Diabetes Ther* 10(1):159–176.
- Barnett AH, Arnoldini S, Hunt B, Subramanian G, Hoxer CS. (2018) Switching from sitagliptin to liraglutide to manage patients with type 2 diabetes in the UK: A long-term cost-effectiveness analysis. *Diabetes Obes Metab* 20(8):1921–1927.
- Basson M, Ntais D, Ayyub R, Wright D, Lowin J, Chartier F, Roze S, Norrbacka K. (2018) The Cost-effectiveness of Dulaglutide 1.5mg versus Exenatide QW for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in France. *Diabetes Ther* 9(1):13–25.
- Kvapil M, Prázný M, Holik P, Rychna K, Hunt B. (2017) Cost-Effectiveness of IDegLira Versus Insulin Intensification Regimens for the Treatment of Adults with Type 2 Diabetes in the Czech Republic. *Diabetes Ther* 8(6):1331–1347.
- Hunt B, Kragh N, McConnachie CC, Valentine WJ, Rossi MC, Montagnoli R. (2017) Long-term Cost-effectiveness of Two GLP-1 Receptor Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in the Italian Setting: Liraglutide Versus Lixisenatide. *Clin Ther* 39(7):1347–1359.
- Russell-Jones D, Heller SR, Buchs S, Sandberg A, Valentine WJ, Hunt B. (2017) Projected long-term outcomes in patients with type 1 diabetes treated with fast-acting insulin aspart vs conventional insulin aspart in the UK setting. *Diabetes Obes Metab* 19(12):1773–1780.
- Brown ST, Grima DG, Sauriol L. (2014) Cost-effectiveness of insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 36(11):1576–1587.

- 
10. Smith-Palmer J, Fajardo-Montañana C, Pollock RF, Ericsson A, Valentine WJ. (2012) Long-term cost-effectiveness of insulin detemir versus NPH insulin in type 2 diabetes in Sweden. *J Med Econ* 15(5):977–986.
  11. Tunis SL, Sauriol L, Minshall ME. (2010) Cost effectiveness of insulin glargine plus oral antidiabetes drugs compared with premixed insulin alone in patients with type 2 diabetes mellitus in Canada. *Appl Health Econ Health Policy* 8(4):267–280.
  12. Pratoomsoot C, Smith HT, Kalsekar A, Boye KS, Arellano J, Valentine WJ. (2009) An estimation of the long-term clinical and economic benefits of insulin lispro in Type 1 diabetes in the UK. *Diabet. Med.* 26(8):803–814.
  13. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Smith I, Wittrup-Jensen KU. (2004) Cost-effectiveness of detemir-based basal/bolus therapy versus NPH-based basal/bolus therapy for type 1 diabetes in a UK setting: an economic analysis based on meta-analysis results of four clinical trials. *Curr Med Res Opin* 20(11):1729–1746.
  14. Briggs AH, O'Brien BJ. (2001) The death of cost-minimization analysis? *Health Economics* 10(2):179–184.
  15. Haycox A. What is cost minimisation analysis? Dostęp: [http://www.bandolier.org.uk/painres/download/whatis/What\\_is\\_cost-min.pdf](http://www.bandolier.org.uk/painres/download/whatis/What_is_cost-min.pdf).
  16. Walker E, Nowacki AS. (2011) Understanding Equivalence and Noninferiority Testing. *J Gen Intern Med* 26(2):192–196.
  17. (2017) Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada. 4th Edition. Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/guidelines\\_for\\_the\\_economic\\_evaluation\\_of\\_health\\_technologies\\_canada\\_4th\\_ed.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/guidelines_for_the_economic_evaluation_of_health_technologies_canada_4th_ed.pdf).
  18. Peters A, Van Name MA, Thorsted BL, Piltoft JS, Tamborlane WV. (2017) Postprandial dosing of bolus insulin in patients with type 1 diabetes: a cross-sectional study using data from the t1d exchange registry. *Endocrine Practice* 23(10):1201–1209.