



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku FIASP (insulinum aspartum)
we wskazaniu:
cukrzyca typu I

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.11.2019

Data ukończenia: 22 maja 2019

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane określone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ADA	American Diabetes Association
AE	Analiza ekonomiczna
AG	Anhydroglucitol
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB/BIA	Analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd	Brak danych
BID	Dwa razy dziennie
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. Body mass index)
CGM	Ciągłe monitorowanie stężenia glukozy
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CSII	Wiągły podskórny wlew insuliny (ang. continuous subcutaneous insulin infusion)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis)
CZN	Cena zbytu netto
DDD	Określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FPG	Poziom glukozy na czczo w surowicy (ang. Fasting Plasma Glucose)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	Hemoglobina glikowana (ang. glycated hemoglobin)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IAsp	Insulina aspart
IDet	Insulina detemir
IG	glukoza w płynie śródmiąższowym
IGlar	Insulina glargine
IGlu	Insulina glulizynowa
ILis	Insulina lispro
IS	Istotność statystyczna
ISPAD	International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
IU	Jednostka międzynarodowa
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LAA	Długodziałające analogi insuliny (ang. lon-gacting insulin analogs)
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)

LSM	Średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean)
MD	Średnia różnica (ang. Mean difference)
MDI	Wielokrotne wstrzyknięcia dzienne (ang. multiple daily injections)
MIX	Mieszanki insulin
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	Liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy w określonym czasie (ang. Number Needed-To-Treat)
n/o	Nie oceniano
NPH	Insulina ludzka o pośrednim czasie działania (ang. neutral protamine Hagedorn)
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. New York Heart Association)
OD	Raz dziennie
OL	Okres leczenia
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PO	Poziom odpłatności
POST	Insulina podawana 20 min po rozpoczęciu posiłku
PPG	Glikemia poposiłkowa
PRE	Insulina podawana 0-2 min przed rozpoczęciem posiłku
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RAA	Szybkodziałające analogi insulin (ang. rapid-acting insulin analogs)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	Bezwzględna różnica ryzyka (ang. Risk Difference)
RHI	Krótkodziałające insuliny ludzkie (ang. regular human insulin)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	Ryzyko względne (ang. Relative Risk)
RWD	Badania efektywności rzeczywistej (ang. real world data)
SD	Odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	Błąd standardowy (ang. standard error)
SF-36 v2	Kwestionariusz do oceny jakości życia w leczeniu cukrzycy (ang. Short –Form 36 Health Survey version 2)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPG	Samodzielny pomiar glukozy w osoczu (ang. Self-measured plasma glucose)
TDM1/T1DM	Cukrzyca typu 1 (ang. type 1 diabetes mellitus)

T2DM	Cukrzyca typu 2 (ang. type 2 diabetes mellitus)
TEAE	Zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania leczenia (ang. treatment emergent adverse events)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TLV	Tandvårds- & läkemedelsförmånsverket
TESAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events)
TRIM-D	Kwestionariusz do oceny jakości życia w leczeniu cukrzycy (ang. Treatment Related Impact Measures for Diabetes)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Preparatów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
WDN	Wysokość dopłaty NFZ
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.2. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.3. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.4. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.5.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.5.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.5.3. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	16
3.5. Refundowane technologie medyczne	17
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	25
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	26
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	38
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	40
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	40

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	40
4.3.	Komentarz Agencji	41
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	43
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	43
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	43
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	46
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	49
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	49
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	50
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	52
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	54
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	55
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	56
5.4.	Komentarz Agencji	57
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	59
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	59
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	59
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	64
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	65
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	65
6.4.	Komentarz Agencji	66
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	68
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	69
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	71
10.	Kluczowe informacje i wnioski	73
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	76
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	79
13.	Źródła.....	80
14.	Załączniki.....	83

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 15.03.2019
PLR.4600.393.2019.2.MN,
PLR.4600.394.2019.2.MN

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Fiasp (Insulinum aspartum), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 1 fiol. 10 ml, EAN: 05909991378059,
 - Fiasp (Insulinum aspartum), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów 3 ml Penfill, EAN: 05909991306298,
 - Wnioskowane wskazanie:
 - cukrzyca typu I
-



Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek dostępny w aptece na receptę
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 
-

Proponowana cena zbytu netto:

-  – roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 1 fiol. 10 ml,
 -  zł – roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów 3 ml Penfil
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dania

Wnioskodawca

Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.
ul. Krakowiaków, 46
02-255 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 15.03.2019, znak PLR.4600.393.2019.2.MN, PLR.4600.394.2019.2.MN (data wpływu do AOTMiT 19.03.2019), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Fiasp (Insulinum aspartum), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 1 fiol. 10 ml, EAN: 05909991378059,
- Fiasp (Insulinum aspartum), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów 3 ml Penfill, EAN: 05909991306298,

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 10.04.2019, znak OT.4330.11.2019.AKP.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 19.04.2019 r. Ze względu na ich niekompletność w dniu 26.04.2019 pismem znak OT.4330.11.2019.AKP.9 Agencja ponownie wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia Agencji w dniu 10.05.2019 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Fiasp stosowanego w leczeniu cukrzycy, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków 2019
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Fiasp stosowanego w leczeniu cukrzycy, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków 2019
- Analiza ekonomiczna dla leku Fiasp stosowanego w leczeniu cukrzycy, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków 2019
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Fiasp stosowanego w leczeniu cukrzycy, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków 2019
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Fiasp zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4330.11.2019.AKP.2 (data pisma: 10.04.2019 r.) otrzymane 18.04.2019 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Fiasp zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4330.11.2019.AKP.9 (data pisma: 26.04.2019 r.) otrzymane 10.05.2019 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.2. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Fiasp (Insulinum aspartum), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 1 fiole. 10 ml, EAN: 05909991378059, Fiasp (Insulinum aspartum), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów 3 ml Penfill, EAN: 05909991306298,
Kod ATC	A10AB05 (Insuliny i ich analogi do wstrzykiwań, szybko działające)
Substancja czynna	Insulina aspart
Wnioskowane wskazanie	Cukrzyca typu I
Dawkowanie	<p>Produkt leczniczy Fiasp podawany jest podskórnie do 2 minut przed rozpoczęciem posiłku, z możliwością podania do 20 minut po rozpoczęciu posiłku.</p> <p>Produkt leczniczy Fiasp podawany we wstrzyknięciu podskórnym powinien być stosowany w skojarzeniu z preparatami insuliny o średnim lub długim czasie działania podawanymi przynajmniej raz na dobę. W schemacie leczenia baza-bolus około 50% zapotrzebowania może być pokryte za pomocą produktu leczniczego Fiasp, a reszta za pomocą preparatów insuliny o średnim lub długim czasie działania.</p> <p>Dostosowanie dawki może być konieczne, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w czasie równocześnie występujących chorób.</p> <p>U szczególnych grup pacjentów: u pacjentów w podeszłym wieku (65-75 lat) i u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, zaleca się częstsze monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz odpowiednie dostosowanie dawki insuliny.</p> <p>Zalecana dawka początkowa u nieprzyjmujących wcześniej insuliny pacjentów z cukrzycą typu 1 to około 50% całkowitej dawki dobowej insuliny. Dawka ta powinna zostać podzielona na ilość posiłków na podstawie ich wielkości i składu. Pozostałą częścią całkowitej dawki dobowej insuliny powinna być insulina o średnim lub długim czasie działania. Jako zasadę ogólną należy przyjąć, że do obliczenia początkowej dawki dobowej insuliny u nieprzyjmujących wcześniej insuliny pacjentów z cukrzycą typu 1 powinien być zastosowany przelicznik 0,2 do 0,4 jednostki insuliny na kilogram masy ciała.</p>
Droga podania	<p>Wstrzyknięcie podskórne.</p> <p>Fiasp należy podawać podskórnie poprzez wstrzyknięcie w powłoki jamy brzusznej lub ramię. W celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii, należy zmieniać miejsca wstrzyknięć w obrębie tego samego obszaru.</p> <p>Ciągły podskórny wlew insuliny.</p> <p>Produkt leczniczy Fiasp może być stosowany w ciągłym podskórnym wlewie insuliny za pomocą pomp do wlewu insuliny i w takim przypadku pokrywa zarówno zapotrzebowanie na insulinę doposiłkową (ok. 50%), jak i insulinę bazową. Powinien on być podawany zgodnie z instrukcjami dostarczonymi przez wytwórcę pompy, najlepiej w powłoki jamy brzusznej. W celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii miejsce wlewu należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru. W przypadku podawania przez pompę insulinową produkt nie powinien być rozcieńczany ani mieszany z innymi rodzajami insuliny.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Produkt leczniczy Fiasp jest szybko działającą formą insuliny aspart. Podstawowym działaniem produktu leczniczego Fiasp jest regulowanie metabolizmu glukozy. Insuliny, w tym insulina aspart, substancja czynna produktu leczniczego Fiasp, wywierają swoje swoiste działanie przez wiązanie się z receptorami insulinowymi. Insulina związana z receptorem obniża stężenie glukozy we krwi przez ułatwienie wychwytu glukozy przez komórki mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej oraz przez hamowanie uwalniania glukozy z wątroby. Insulina hamuje lipolizę w adipocytach, hamuje proteolizę i wzmacnia syntezę białek.</p>

Źródło: ChPL Fiasp

3.1.3. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Fiasp, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 09 stycznia 2017 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie cukrzycy u dorosłych
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Źródło: ChPL Fiasp

3.1.4. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Fiasp nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT.

3.1.5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.5.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	■ – roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 1 fiol. 10 ml, ■ – roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów 3 ml Penfil
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, dostępny w aptece na receptę
Poziom odpłatności	■
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: 14.1 Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Nie dotyczy

3.1.5.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Cukrzyca typu I
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

3.1.5.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Fiasp pod względem jednostki chorobowej mieści się we wskazaniu zarejestrowanym, tj. leczeniu cukrzycy u dorosłych. Ze względu na brzmienie wnioskowanego wskazania refundacyjnego, tj. cukrzyca typu 1, potencjalne rozszerzenie wskazania rejestracyjnego o populację pediatryczną, na którą to możliwość wskazują m.in. międzynarodowe wytyczne ISPAD 2018, mogłoby skutkować tym, że lek będzie refundowany także u pacjentów pediatrycznych, nie uwzględnionych w analizach wnioskodawcy ze względu na aktualne wskazanie rejestracyjne FIASp.

Wnioskowane wskazanie, obejmując leczenie jedynie cukrzycy typu 1, mieści się w zakresie wskazania refundacyjnego insulin ludzkich i analogów insulin ludzkich refundowanych w ramach grupy limitowej 14.1 Hormony trzustki – cukrzyca, do której FIASp miałby być włączony.

Wniosek dotyczy dwóch prezentacji produktu leczniczego FIASp: roztworu do wstrzykiwań we wkładzie (Penfill), który jest podawany w postaci wielokrotnych wstrzyknięć insuliny oraz roztworu do wstrzykiwań w fiolce, który jest podawany głównie w postaci ciągłego podskórnego wlewu insuliny przy pomocy pompy insulinowej.

Grupa limitowa

Wnioskodawca w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Fiasp (insulina aspart) proponuje włączenie go do istniejącej grupy limitowej 14.1 „Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich”. Biorąc pod uwagę zapisy ustawy refundacyjnej, która wskazuje, że do wspólnej grupy limitowej kwalifikuje się lek *posiadający tę samą nazwę międzynarodową lub inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania (...) przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności* (art. 15 ust. 2), postępowanie takie uznaje się za słuszne.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej produkt leczniczy Fiasp ma być dostępny w aptece na receptę przy odpłatności []. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętych poziomów odpłatności za lek. Należy jednak mieć na uwadze, że w grupie limitowej 14.1 Hormony trzustki – cukrzyca, w ramach której produkt leczniczy Fiasp miałby być finansowany, wszystkie produkty lecznicze (w tym produkty lecznicze Novo Nordisk zawierające insulinę aspart) są dostępne na za odpłatnością ryczałtową.

Instrument dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.¹

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Cukrzyca (ICD 10: E10 – E14) jest 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. (PTD 2018).

Etiologia i patogeneza

Cukrzyca typu I (cukrzyca insulinozależna, ICD-10: E10), może mieć podłoże autoimmunologiczne oraz idiopatyczne. W cukrzyca typu 1 dochodzi do zniszczenia komórek β trzustki, co prowadzi zwykle do bezwzględnej niedoboru insuliny – hormonu peptydowego o działaniu ogólnoustrojowym, niezbędnego do metabolizmu węglowodanów, białek i tłuszczów. Typ 1 występuje u 10–20% wszystkich chorych na cukrzycę. (Raport IOZ 2018).

Rozpoznanie choroby

I. Objawy wskazujące na możliwość występowania cukrzycy ze znaczną hiperglikemią:

- *nasilona diureza (wielomocz);*
- *wzmoczone pragnienie;*
- *utrata masy ciała niewytłumaczona celowym odchudzaniem;*
- *inne, mniej typowe objawy: osłabienie i wzmożona senność, zmiany ropne na skórze oraz stan zapalny narządów moczowo-płciowych.*

W przypadku występowania takich objawów należy wykonać oznaczenie glikemii przygodnej.

II. Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej:

¹ Zgodnie z informacjami podanymi na stronie mp.pl (Medycyna Praktyczna) cena prezentacji produktu leczniczego Fiasp – roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów 3 ml Penfill, wynosi 264,80 zł. Nie podano informacji o cenie drugiej prezentacji produktu leczniczego Fiasp, której dotyczy niniejszy wniosek, tj. Fiasp – roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 1 fiol. 10 ml.

- oznaczenie stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej (glikemia przygodna) w chwili stwierdzenia występowania objawów hiperglikemii — jeśli wynosi ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l), wynik ten jest podstawą do rozpoznania cukrzycy;

- przy braku występowania objawów lub przy współistnieniu objawów i glikemii przygodnej < 200 mg/dl ($< 11,1$ mmol/l) należy 2-krotnie (każde oznaczenie należy wykonać innego dnia) oznaczyć glikemię na czczo; jeśli glikemia 2-krotnie wyniesie ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) — rozpoznaje się cukrzycę;

- przy braku występowania objawów hiperglikemii i przygodnej glikemii ≥ 200 mg/dl ($11,1$ mmol/l) należy oznaczyć glikemię na czczo i jeżeli wynosi ona ≥ 126 mg/dl ($7,0$ mmol/l), rozpoznaje się cukrzycę;

- jeśli jednokrotny lub dwukrotny pomiar glikemii na czczo wyniesie 100 – 125 mg/dl ($5,6$ – $6,9$ mmol/l), a także wówczas, gdy przy glikemii na czczo poniżej 100 mg/dl ($5,6$ mmol/l) istnieje uzasadnione podejrzenie nieprawidłowej tolerancji glukozy lub cukrzycy, należy wykonać doustny test tolerancji glukozy (OGTT, oral glucose tolerance test) (PTD 2018).

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Przewlekły i postępujący charakter choroby sprawia, że długotrwała hiperglikemia powoduje uszkodzenie naczyń krwionośnych oraz nerwów. Jako skutek uszkodzenia małych naczyń krwionośnych (mikroangiopatia) dochodzi do uszkodzenia oczu (retinopatia) i nerek (nefropatia), co może doprowadzić do ślepoty oraz niewydolności nerek. Przyspieszony przez hiperglikemię proces miażdżycy w dużych naczyniach krwionośnych prowadzi do ich uszkodzenia (makroangiopatia), co skutkuje zawałami serca oraz udarami mózgu. Uszkodzenie nerwów prowadzi z kolei do różnych postaci neuropatii (Raport IOZ 2018).

Powikłania cukrzycy podzielić można na ostre oraz przewlekłe. Najpoważniejszymi późnymi powikłaniami cukrzycy są zawał serca i udar mózgu, a także niewydolność nerek, ślepota oraz zespół stopy cukrzycowej (ZSC). Powikłania sercowo-naczyniowe są głównymi przyczynami zgonów i niepełnosprawności pacjentów z tą chorobą. Cukrzyca i jej inne, ostre powikłania mogą być także przyczyną śmierci. (Raport IOZ 2018).

Epidemiologia

Zgodnie z oszacowaniami podanymi w Raporcie IOZ z 2018 r. w Polsce na cukrzycę typu I choruje 6 400 dzieci w wieku 0-14 lat oraz ok. 180 000 osób powyżej 14. r.ż. (Raport IOZ 2018).

Aktualne postępowanie medyczne

Celem leczenia cukrzycy typu 1 jest dobra kontrola metaboliczna z utrzymywaniem w granicach możliwie bliskich normie stężenia glukozy we krwi, wartości HbA1c $\leq 6,5\%$, o ile nie wiąże się to ze zwiększeniem ryzyka niedocukrzeń czy pogorszeniem jakości życia pacjenta. W pozostałych przypadkach celem terapeutycznym powinno być osiągnięcie HbA1c $\leq 7,0\%$. (PTD 2018)

Chorzy z cukrzycą typu 1, aby żyć, bezwzględnie wymagają podawania insuliny. Zalecanym modelem leczenia jest intensywna funkcjonalna insulinoterapia za pomocą wielokrotnych, podskórnych wstrzyknięć insuliny – w możliwie optymalnych do zapotrzebowania dawkach – lub jej ciągłego podskórnego wlewu prowadzonego za pomocą osobistej pompy insulinowej (CSII, continuous subcutaneous insulin infusion). Ze względu na mniejsze ryzyko hipoglikemii i większy komfort życia chorych, obecnie u chorych z cukrzycą typu 1 rekomendowane jest stosowanie analogów insuliny. (Raport IOZ 2018)

Obecnie nie istnieje żadna skuteczna i wprowadzona do praktyki klinicznej metoda zapobiegania cukrzycy typu 1 zarówno w populacji ogólnej, jak i u osób z grup ryzyka. (PTD 2018)

Źródło: PTD 2018, Raport IOZ 2018, AWA Ryzodeg OT.330.5.2019

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2016, 2017 i 2018² odnotowano odpowiednio 362 583, 359 210, 253 724 pacjentów w wieku ≥ 18 lat z rozpoznaniem wg ICD-10: E10 (cukrzyca insulinozależna), z czego u kolejno 215 692, 221 550, 115 547 pacjentów zrefundowano insuliny bolusowe. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

² Dane za rok 2018 obejmują okres od stycznia do sierpnia.

Tabela 5. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ

Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej				
NFZ	Liczba pacjentów	2016	2017	2018*
	z rozpoznaniem wg ICD-10: E10 w wieku ≥18 lat	362 583	359 210	253 724
	z rozpoznaniem wg ICD-10: E10 w wieku ≥18 lat, u których zrefundowano bolus	215 692	221 550	115 547
	z rozpoznaniem wg ICD-10: E10 w wieku ≥18 lat, u których zrefundowano RAA	152 159	159 501	134 204
	z rozpoznaniem wg ICD-10: E10 w wieku ≥18 lat, u których zrefundowano RHI	85 666	82 268	48 890

RAA – szybko działające analogi insuliny (ang. rapid-acting insulin analogs); RHI – regularna insulina ludzka (ang. regular human insulin)

* Dane za rok 2018 obejmują okres od stycznia do sierpnia.

W kontekście danych NFZ można stwierdzić, że łączna populacja docelowa (dorośli pacjenci z T1DM, stosujący RAA) skalkulowana przez wnioskodawcę w analizie wpływu na budżet w liczbie [redacted] pacjentów rocznie w kolejnych latach refundacji wydaje się być [redacted] (rozd. 6.2.), biorąc pod uwagę, że w ostatnich latach liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem E10, u których zrefundowano szybko działające analogi insuliny (RAA) była niemal [redacted]

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych

Parametr	Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
cukrzyca typu I u dorosłych	
Obecna liczba chorych w Polsce	szacunkowo 180 tys.
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	szacunkowo ~1500
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	ok. 5-10%

Z przedstawionej opinii eksperta klinicznego wynika, że docelowa populacja pacjentów, może wynieść ok. 180 tys. pacjentów rocznie, z czego u ok. 9 tys. – 18 tys. osób stosowana byłaby oceniana technologia (szacunki własne na podstawie opinii eksperta). Oszacowania eksperta są [redacted] od założeń wnioskodawcy dotyczących liczebności populacji, stosującej produkt leczniczy Fiasp w kolejnych latach refundacji w analizie wpływu na budżet ([redacted], rozdz. 6.2).

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip DataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>);

j) strony polskich, ogólnoeuropejskich, ogólnoświatowych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD), <https://cukrzyca.info.pl/>
- European Association for the Study of Diabetes (EASD), <https://www.easd.org/>
- International Diabetes Federation (IDF), <https://www.idf.org/e-library/guidelines/>
- International Society for Paediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), <https://www.ispad.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 26 i 28.03.2019 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono trzy wytyczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 1 u pacjentów dorosłych. Dodatkowo zdecydowano się przedstawić międzynarodowe wytyczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży, ponieważ wnioskowane wskazanie nie ogranicza wieku pacjentów.

Polskie wytyczne PTD 2019 wskazują, że insulinoterapia jest jedynym sposobem leczenia cukrzycy typu 1, natomiast nie odnoszą się do szybciej działającej insuliny aspart (produkt leczniczy Fiasp jest doposiłkową formą insuliny aspart, w przypadku której dodatek nikotynamidu powoduje szybsze początkowe wchłanianie insuliny). Kanadyjskie wytyczne Diabetes Canada 2018 TDM1 dotyczące pacjentów dorosłych wymieniają insulinę aspart wśród szybko działających analogów insuliny stosowanych jako insuliny bolusowe. Według wytycznych u pacjentów z cukrzycą typu 1 wykazano, że szybciej działająca insulina aspart w porównaniu z insuliną aspart jest nie gorsza (*non-inferior*) w zakresie redukcji HbA1C i lepsza w zakresie poposiłkowej kontroli glikemii.

W wytycznych Diabetes UK Position Statements 2019 dotyczących dzieci i dorosłych nie odniesiono się do szybciej działającej insuliny aspart.

Według międzynarodowych wytycznych ISPAD 2018 dedykowanych populacji pediatrycznej, szybciej działająca insulina aspart jest szybciej uwalniania i bardziej stabilna niż insulina aspart, co oznacza, że powinna lepiej kontrolować poposiłkowe skoki poziomu glukozy we krwi i powodować mniej epizodów hipoglikemii po kilku godzinach od podania. U dzieci ma podobny profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny jak u pacjentów dorosłych, natomiast obecnie zarejestrowana jest tylko do stosowania u pacjentów dorosłych.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 7. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTD 2019* (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Insulinoterapia - Najważniejsze rekomendacje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych na cukrzycę typu 1 insulinoterapia jest jedynym sposobem leczenia. Rekomendowany model stanowi intensywne insulinoterapia realizowana za pomocą wstrzykiwaczy typu pen lub osobistej pompy insulinowej. [A] • U osób z cukrzycą typu 1 preferowane są analogi insuliny ze względu na mniejsze ryzyko hipoglikemii. [A] <p>W wytycznych nie odniesiono się do szybciej działającej insuliny aspart.</p> <p>W wytycznych przyjęto system klasyfikacji dowodów z badań naukowych stosowany przez Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA, American Diabetes Association).**</p>
<p>Diabetes Canada 2018 TDM1 (Kanada)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 1 u pacjentów dorosłych</u></p> <p>U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 zalecane są schematy „basal-bolus” w postaci wielokrotnych iniekcji w ciągu doby lub ciągłej podskórnej infuzji (pompy insulinowe, CSII) (poziom dowodów naukowych 1A, siła rekomendacji: A).</p> <p>Do insuliny bolusowych zalicza się szybko działające analogi insuliny (insulina aspart, szybciej działająca insulina aspart, insulina glargine, insulina lispro) i krótko działające insuliny.</p> <p>Szybciej działająca insulina aspart jest uwalniania szybciej niż insulina aspart. U pacjentów z cukrzycą typu 1 wykazano, że nie jest gorsza (<i>non-inferior</i>) w zakresie redukcji A1C i lepsza w zakresie poposiłkowej kontroli glikemii (Russel-Jones 2017).</p> <p>Do podawania za pomocą pomp insulinowych dopuszczone są trzy szybko działające analogi insuliny: insulina lispro, aspart i glulizyna. Szybciej działająca insulina aspart w Kanadzie nie jest dopuszczona do stosowania w ramach CSII.</p> <p>W wytycznych nie podano definicji poziomu dowodów naukowych i siły rekomendacji.</p>
<p>Diabetes UK Position Statements 2019 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 1 u dorosłych, dzieci, młodzieży i kobiet w ciąży</u></p> <p>Jako optymalny standard leczenia wytyczne wskazują insulinoterapię w postaci wielokrotnych iniekcji w ciągu doby. W przypadku HbA1C $\geq 8,5\%$ lub pogłębiającej się hipoglikemii zaleca się stosowanie duoterapii.</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do szybciej działającej insuliny aspart.</p> <p>W wytycznych nie podano definicji poziomu dowodów naukowych i siły rekomendacji.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ISPAD – Danne 2018 *** (Świat)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Insulinoterapię należy rozpocząć jak najszybciej po ustaleniu rozpoznania (zwykle w ciągu 6 h, jeśli występuje ketonuria), aby zapobiec dekomensacji metabolicznej i cukrzycowej kwasicy ketonowej (A).</i> - <i>We wszystkich grupach wiekowych celem leczenia musi być substytucja insuliny jak najbardziej przypominająca jej fizjologiczne wydzielanie oraz optymalna kontrola glikemii (A). Jeśli tylko to możliwe, preferuje się stosowanie intensywnej insulinoterapii (z zastosowaniem analogów insuliny lub insuliny krótko działającej/ insuliny NPH [neutral protamine Hagedorn]) (B).</i> <p>Ultra szybko działające insuliny mają na celu lepsze dopasowanie profilu insulin okołoposiłkowych do nagłego wzrostu poziomu glukozy we krwi po posiłku i mogą być szczególnie przydatne w pompach insulinowych.</p> <p>Szybciej działająca insulina aspart jest szybciej uwalniania i stabilniej niż insulina aspart, co oznacza, że powinna lepiej kontrolować poposiłkowe skoki poziomu glukozy we krwi i powodować mniej epizodów hipoglikemii po kilku godzinach od podania.</p> <p>Szybciej działająca insulina aspart w 2017 roku została dopuszczona przez EMA i FDA do stosowania u pacjentów dorosłych. Wyniki farmakokinetyczne i farmakodynamiczne u dorosłych zostały utrzymane u dzieci i młodzieży, natomiast badania rejestracyjne dotyczące tej populacji i proces akceptacji przez FDA są obecnie w toku.</p> <p>W wytycznych nie podano definicji siły rekomendacji.</p>

* W wytycznych PTD 2019 w rozdziale dotyczącym insulinoterapii większość tekstu nie uległa zmianom względem wytycznych 2018. Główna modyfikacja to zmiana wartości zapotrzebowania na insulinę bazową (> 0,3–0,5 j./kg m.c. na dobę zamiast wcześniejszego > 30 j. na dobę), przy której można rozważyć intensyfikację leczenia. Ponadto dodano schemat z algorytmem inicjowania i intensyfikacji insulinoterapii. Zamieszczone w tabeli cytaty pochodzą polskiej wersji wytycznych 2018 i odpowiadają angielskiemu brzmieniu wytycznych PTD 2019.

** Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym:

- Dowody z właściwie przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej
- Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych

Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine uniwersytetu w Oksfordzie.

Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym:

- Dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloośrodkowej próby klinicznej
- Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych

*** tłumaczenie wykonano z wykorzystaniem tłumaczenia poprzednich wytycznych zamieszczonego na portalu Medycyna Praktyczna (Stencel D. Insulinoterapia u dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę, w: Aktualne (2014) wytyczne International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), Medycyna Praktyczna 2016, <https://diabetologia.mp.pl/cukrzyca-u-dzieci/147263.insulinoterapia-u-dzieci-i-mlodziezy-chorych-na-cukrzyce>)

ADA - American Diabetes Association; **ISPAD** – International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes; **PTD** - Polskie Towarzystwo Diabetologiczne; **TDM1** – cukrzyca typu 1

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano 1 opinię eksperta klinicznego, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<p><i>Cukrzyca typu I u dorosłych:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>LAA + bolus (szybkodziałający analog insuliny) – 54% pacjentów (Fiasp najprawdopodobniej częściowo – ok. 10% zastąpi szybkodziałające analogi insuliny);</i> • <i>NPH + bolus (insulina ludzka krótkodziałająca) – 43% pacjentów (insuliny ludzkie krótkodziałające najprawdopodobniej nie zostaną zastąpione przez Fiasp – analogi insuliny są opcją preferowaną w zaleceniach klinicznych, skoro więc pacjent stosuje insulinę ludzką wynika to ze specyficznych uwarunkowań, np. finansowych);</i> • <i>Insulina analogowa szybkodziałająca w pompie insulinowej – 3% pacjentów (Fiasp może częściowo zastąpić – w ok. 10%, stosowane obecnie analogii szybkodziałające insuliny);</i>
Technologia najtańsza	<i>NPH + bolus (insulina ludzka szybkodziałająca)</i>
Technologia najskuteczniejsza	<i>Insulina analogowa szybkodziałająca w pompie insulinowej</i>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<i>Brak elastyczności podania, możliwość wystąpienia hipoglikemii lub hiperglikemii w przypadku niedostosowania dawki insuliny do kaloryczności posiłku, szczególnie u osób aktywnych zawodowo, dużo podróżujących.</i>
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<i>Dostęp do nowych terapii, edukacja diabetologiczna, dostęp do specjalistów.</i>
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Brak potencjalnych problemów.</i>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<i>Brak potencjalnych możliwości nadużyć.</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<i>Wszyscy pacjenci mający wskazania do stosowania insuliny szybko działających mogą odnieść korzyść ze stosowania insuliny Fiasp. Optymalne byłoby stosowanie insuliny Fiasp u dzieci stosujących pompy insulinowe.</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>nie skorzystaia</u> ze stosowania ocenianej technologii	<i>Nie istnieją.</i>
Inne uwagi	<i>Insulina Fiasp zawiera tę samą substancję czynną co obecnie refundowana insulina NovoRapid, jednak ze względu na odmienną formułę inne są jej właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne. Zgodnie z ChPL leku Fiasp, dodatek niktynamidu powoduje szybsze początkowe wchłanianie insuliny i skrócenie czasu działania w porównaniu z produktem leczniczym NovoRapid. Dzięki temu istnieje możliwość zastosowania insuliny Fiasp w trakcie lub nawet w chwilę po przyjęciu posiłku bez szkody na wyrównanie glikemiczne. Może to mieć znaczenie w sytuacjach, kiedy pacjenci nie są w stanie przewidzieć wielkości porcji i kaloryczności posiłku lub kiedy po przyjęciu insuliny wystąpią czynniki odsuwające w czasie przyjęcie posiłku (np. kobieta z cukrzycą po przyjęciu insuliny zaabsorbowana przez dzieci). Fiasp jest zatem idealnym rozwiązaniem dla osób z cukrzycą, prowadzących aktywny tryb życia, w tym aktywnych zawodowo, aktywnych fizycznie i często podróżujących.</i>

LAA – długodziałające analogi insuliny, NPH – insulina ludzka o pośrednim czasie działania (ang. neutral protamine Hagedorn)

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2019 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2019 r. poz. 38), ze środków publicznych w Polsce insuliny (krótkodziałająca insulina ludzka – RHI, szybko działający analog insuliny – RAA, insulina ludzka o przedłużonym uwalnianiu – NPH, długodziałający analog insuliny – LAA, mieszanki insuliny – MIX) w leczeniu cukrzycy typu 1 finansowane są w ramach grup limitowych 14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich oraz 14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny.

Ponadto w leczeniu cukrzycy typu 1 ze środków publicznych w Polsce są finansowane również substancje w ramach grup limitowych: 15.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina, 16.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika, 17.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza oraz 85.0. Hormony trzustki – glukagon.

Szczegółowe dane dotyczące grupy 14.1 przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane w leczeniu cukrzycy typu 1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich								
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990915613	85,68	89,96	97,62	ryczałt	9,08
	Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990238323	89,68	94,16	97,62	ryczałt	13,29
	Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990347124	90,29	94,80	97,62	ryczałt	13,92
	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990348121	90,29	94,80	97,62	ryczałt	13,92
	Polhumix Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991022921	80,46	84,48	97,22	ryczałt	4,00
	Polhumix Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991023027	80,46	84,48	97,22	ryczałt	4,00
	Polhumix Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991023126	80,46	84,48	97,22	ryczałt	4,00
	Polhumix Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991023324	80,46	84,48	97,22	ryczałt	4,00
Insulini iniectio neutralis	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990237920	81,77	85,86	97,62	ryczałt	4,98
	Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990914715	85,68	89,96	97,62	ryczałt	9,08
Insulinum aspartum	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	05909990879915	115,94	121,74	97,62	ryczałt	40,86
	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	05909990614981	117,56	123,44	97,62	ryczałt	42,56
	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	05909990451814	115,51	121,29	97,62	ryczałt	40,41
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol.po 10 ml	05909990008483	72,00	75,60	65,08	ryczałt	23,88
	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990008575	108,00	113,40	97,62	ryczałt	32,52
	Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz.po 3 ml	05909990617197	108,15	113,56	97,62	ryczałt	32,68
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.po 10 ml	05909990853014	52,65	55,28	65,08	ryczałt	3,57
	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990853113	80,84	84,88	97,62	ryczałt	4,00
	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990853311	80,84	84,88	97,62	ryczałt	4,00
	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990853519	80,84	84,88	97,62	ryczałt	4,00
	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.po 10 ml	05909990852314	52,65	55,28	65,08	ryczałt	3,57
	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990852413	80,84	84,88	97,62	ryczałt	4,00
	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.po 10 ml	05909990852017	52,65	55,28	65,08	ryczałt	3,57
	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990852116	80,84	84,88	97,62	ryczałt	4,00
	Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990246014	82,26	86,37	97,62	ryczałt	5,49
	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990246717	82,26	86,37	97,62	ryczałt	5,49
	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990247011	82,26	86,37	97,62	ryczałt	5,49
	Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990672448	80,46	84,48	97,22	ryczałt	4,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990672585	80,46	84,48	97,22	ryczałt	4,00
	Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990672363	80,46	84,48	97,22	ryczałt	4,00
	Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991022525	80,46	84,48	97,22	ryczałt	4,00
	Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991022822	80,46	84,48	97,22	ryczałt	4,00
Insulinum isophanum	Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990348923	81,77	85,86	97,62	ryczałt	4,98
	Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990915019	85,68	89,96	97,62	ryczałt	9,08
Insulinum lisprum	Insulin Lispro Sanofi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j./ml	10 szt.	05909991333553	173,03	181,68	195,24	ryczałt	11,18
	Liprolog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990005536	173,02	181,67	195,24	ryczałt	11,17
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990455010	115,35	121,12	97,62	ryczałt	40,24
	Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990455614	115,35	121,12	97,62	ryczałt	40,24
Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990692422	114,70	120,44	97,62	ryczałt	39,56

Z danych NFZ wynika, iż najczęściej stosowane są insuliny ludzkie (Insulinum humanum), które w roku 2016 i 2017 zrefundowano u ok. 200 tys. pacjentów. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi finansowanymi w leczeniu cukrzycy typu 1

Substancja czynna	Liczba leczonych pacjentów		
	2016	2017	2018*
Insulini iniectionis neutralis + Insulinum isophanum	62 384	55 997	32 652
Insulini iniectionis neutralis	29 764	27 408	16 292
Insulinum aspartum	141 966	143 060	98 187
Insulinum glulisinum	26 486	30 039	20 887
Insulinum humanum	204 534	196 438	120 327
Insulinum isophanum	55 161	51 513	30 433
Insulinum lisprum	0	1 945	26 754
Insulinum lisprum zinci protaminati iniectionis + Insulinum lisprum, iniectionis neutralis	26 719	25 549	16 060
Insulinum lisprum, iniectionis neutralis	47 847	51 748	34 954
Insulinum degludecum [^]	bd	bd	bd
Insulinum detemirum	16 390	16 400	10 772
Insulinum glargine	70 607	92 568	69 533

* Dane za rok 2018 obejmują okres od stycznia do października; [^] Insulinum degludecum weszła na listę refundacyjną 01.05.2019 r.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Insulina aspart stosowana w dawce zgodnej z ChPL oraz w schematach terapeutycznych aktualnie finansowanych ze środków publicznych w Polsce	<ul style="list-style-type: none"> • szybko działające analogi insuliny, do których zalicza się insulinę aspart, preferowane przez wytyczne w T1DM w ramach intensywnej insulinoterapii metodą wielokrotnych wstrzyknięć lub przy użyciu pomp insulinowych, • technologia finansowana ze środków publicznych, • dowody naukowe potwierdzające, zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo szybko działających analogów insuliny, • dostępne dowody naukowe bezpośrednio porównujące FIASp z IASp (AKL Rozdz. 7.2) 	Wybór prawidłowy

FIAsp – szybciej działająca insulina aspart (ang. Faster Insulin Aspart); **IASp** – insulina aspart (ang. Insulin aspart)

W analizach wnioskodawcy komparator stanowiła insulina aspart należąca do szybko działających analogów insuliny (RAA). Wybór komparatora nie budzi zastrzeżeń analityków. Oceniana interwencja zastąpi najprawdopodobniej produkt leczniczy NovoRapid zawierający tę samą substancję czynną, co oceniany lek, tj. insulinę aspart (produkt leczniczy Fiasp jest doposiłkową formą insuliny aspart, w przypadku której dodatek niktynamidu powoduje szybsze początkowe wchłanianie insuliny w porównaniu z produktem NovoRapid). W AKL przedstawiono dowody naukowe porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ww. technologii medycznych, w oparciu o które przeprowadzono AE. Dodatkowo w AWB jako komparator uwzględniono szybko działającą insulinę glulizynową i szybko działającą insulinę lispro, ze względu na możliwość stosowania przez pacjentów jako insuliny bolusowej RAA innych niż insulina aspart. Mimo niezachowania spójności wyboru komparatorów między AWB a pozostałymi analizami, takie podejście można uznać za poprawne. Należy jednak zwrócić uwagę, że część produktów leczniczych nieuwzględnionych w AE jest tańsza niż komparator wybrany przez wnioskodawcę, stąd wyniki w AE mogą być nieznacznie zawyżone.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa FIAsp (szybciej działającej insuliny aspart) w leczeniu dorosłych pacjentów z T1DM w porównaniu do terapii z wykorzystaniem IAsp (insuliny aspart).

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów selekcji badań zastosowanych w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia*	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 1 (T1DM).	Populacja zgodna z ChPL (leczenie cukrzycy u dorosłych), należy jednak zwrócić uwagę, że wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Fiasp nie jest zawężone do pacjentów dorosłych (cukrzyca typu 1) – patrz rozdz. 3.1.5.3.
Interwencja	FIAsp (Fiasp®) stosowana w dawce zgodnej z ChPL oraz w schematach terapeutycznych aktualnie finansowanych ze środków publicznych w Polsce.	Brak uwag.
Komparatory	IAsp stosowana w dawce zgodnej z ChPL oraz w schematach terapeutycznych aktualnie finansowanych ze środków publicznych w Polsce.	Brak uwag.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • kontrola glikemii <ul style="list-style-type: none"> • redukcja poziomu HbA1c [%], • docelowy poziom HbA1c (<7,0% lub 6,5%, w tym bez hipoglikemii potwierdzonej, ciężkiej i przyrostu wagi <3,0%), • redukcja poziomu FPG [mmol/l], • zmiana przyrostu glikemii poposiłkowej w 7-9-7 punktowym SMPG, • zmiana przyrostu PPG od posiłku (test posiłkowy) po 1, 2, 3 i 4 godz. <ul style="list-style-type: none"> ○ końcowa dawka insuliny/-y [U/kg], ○ przyrost masy ciała [kg], ○ epizody hipoglikemii: • częstość hipoglikemii potwierdzonej, objawowej, nocnej, dziennej lub ciężkiej wg def. ADA, • ryzyko hipoglikemii potwierdzonej, objawowej, nocnej, dziennej lub ciężkiej, wg def. ADA, • jakość życia oceniana wg kwestionariusza SF-36 i TRIM-D, • zdarzenia niepożądane (TEAE, TESA i in.). 	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia w układzie równoległym, • badania opisujące efektywność rzeczywistą (typu RWD - real world data), • badania typu <i>treat-to-target</i> zaprojektowane dla porównania ocenianej interwencji ze wskazanymi komparatorami, • przeglądy systematyczne. 	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia*	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej (rozumianej jako publikacja pełnotekstowa w czasopiśmie naukowym lub raport z badania klinicznego), a wyniki uzupełniano o inne doniesienia naukowe (o ile były dostępne), np. abstrakty, prezentacje lub postery konferencyjne oraz raporty EMA z procesu rejestracyjnego), • badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania przeprowadzone u ludzi. 	Brak uwag.

* Kryteria wykluczenia: badania pierwotne oraz opracowania wtórne, dla których nie opublikowano publikacji pełnotekstowej, prace opisujące pojedyncze przypadki, niesystematyczne opracowania wtórne danych pierwotnych, przeglądy systematyczne, w których dokonano przeszukania tylko jednego źródła informacji medycznej i/lub w których analizowana populacja była niezgodna z definicji populacji docelowej.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 7.01.2019 r.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposób ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 25.04.2019 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 badania RCT porównujące szybciej działającą insulinę aspart (FIAsp) z insuliną aspart (IAsp) stosowaną jako wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (*multiple daily injections*, MDI) – badanie Onset 1 lub stosowaną w ciągłym podskórnym wlewie insuliny (pompa insulinowa, *continuous subcutaneous insulin infusion*, CSII) – badania Onset 4 i Onset 5.

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Onset 1 (Russell-Jones 2017, Mathieu 2018) Źródło finansowania: NovoNordisk A/S	Wieloośrodkowe, randomizowane, trójramienne, częściowo podwójnie zaślepione badanie fazy III prowadzone w schemacie grup równoległych mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa FIAsp względem IAsp u dorosłych z T1DM. (Populacja kaukaska >90%.) <u>Hipoteza badawcza:</u> non-inferiority/superiority <u>Schemat leczenia w grupie badanej:</u> IDet + FIAsp pre - IDet (Levemir, FlexPen): 100 U/ml OD/BID, - FIAsp (Fiasp, pen-injector): 100	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) wiek \geq 18 lat; 2) T1DM zdiagnozowana klinicznie \geq 12 mies. przed skринingiem; 3) HbA1c 7,0–9,5% (53-80 mmol/mol); 4) BMI \leq 35 kg/m ² ; 5) wcześniejsza terapia insuliną (basal-bolus) stosowaną przez \geq 12 mies. i jakiegokolwiek schemat terapii zawierającej IDet lub IGIar stosowanej przez \geq 4 mies. <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) stosowanie dowolnych leków przeciw cukrzycowych innych niż insulina w ciągu 3 mies. przed skринingiem; 2) przewidywana zmiana w zakresie stosowanych kointerwencji o mechanizmie działania istotnie zakłócającym metabolizm glukozy; 3) zdiagnozowana w ciągu 6 mies. przed skринingiem	<u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana poziomu HbA1c po 26 tyg <u>Pozostałe (wybrane):</u> zmiana przyrostu stężenia po 2-godz. (test posiłkowy) PPG po 26 tyg., zmiana poziomu FPG, zmiana poziomu markera 1,5-AG, ocena profilu SMPG, osiągnięcie docelowego poziomu HbA1c, zmiana masy ciała,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>U/ml podana 0-2 min. przed każdym głównym posiłkiem.</p> <p>IDet + FIAsp post:</p> <ul style="list-style-type: none"> - IDet (Levemir, FlexPen): 100 U/ml OD/BID, - FIAsp (Fiasp, pen-injector): 100 U/ml po głównych posiłkach podana do 20 min po posiłku. <p><u>Schemat leczenia w grupie kontrolnej:</u></p> <p>IDet + IAsp pre:</p> <ul style="list-style-type: none"> - IDet (Levemir, FlexPen): 100 U/ml OD/BID, - IAsp (NovoRapid/NovoLog, pen-injector): 100 U/ml podana 0-2 min. przed każdym głównym posiłkiem. <p><u>Okres interwencji:</u> 26 tyg.(52 tyg.)*</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - faza główna: 37-40 tyg. - faza główna + rozszerzona: 63-66 tyg. 	<p>choroba sercowo-naczyniowa (udar, niewydolność serca stopnia III lub IV wg NYHA, zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, pomostowanie tętnic wieńcowych, angioplastyka);</p> <p>4) skurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≥ 180 mmHg i/lub rozkurczowe ≥ 100 mmHg po 5 min. odpoczynku w pozycji siedzącej przy użyciu średniej z 3 pomiarów;</p> <p>5) zaburzenia czynności nerek lub wątroby;</p> <p>6) nawracająca poważna hipoglikemia (>1 zdarzenie w ciągu ostatnich 12 mies.) lub nieświadomość hipoglikemii w ocenie badacza;</p> <p>7) retinopatia proliferacyjna lub cukrzycowy obrzęk płamki wymagające leczenia;</p> <p>8) ciąża, karmienie piersią, planowanie ciąży lub niestosowanie odpowiednich metod antykoncepcji (dyktowanych lokalnym prawem lub praktyką);</p> <p>9) nowotwór lub jakiegokolwiek schorzenia, które mogłyby utrudniać interpretację wyników badania lub w opinii badacza mogłyby narażać bezpieczeństwo pacjenta lub przestrzeganie protokołu;</p> <p>10) hospitalizacja z powodu kwasicy ketonowej w ciągu 6 mies. przed skринingiem.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>IDet + FIAsp pre: 381 IDet + FIAsp post: 382 IDet + IAsp pre: 380</p>	<p>końcowa dawka insuliny, profil lipidowy, parametry oceniane wg kwestionariuszy SF-36 v 2 oraz TRIM-D, TEAE, ryzyko i częstość hipoglikemii, wyniki badań laboratoryjnych oraz ocena funkcji życiowych, reakcje alergiczne.</p>
<p>Onset 4 (Zijlstra 2018)</p> <p>Źródło finansowania: NovoNordisk A/S</p>	<p>Randomizowane, dwuramienne, podwójnie zaślepione badanie fazy III prowadzone w schemacie grup równoległych mające na celu ocenę zgodności, skuteczności i bezpieczeństwa FIAsp względem IAsp stosowanych przez pompę insulinową wykorzystującą zewnętrzny system ciągłego podskórnego wlewu insuliny u dorosłych z T1DM. (Populacja kaukaska > 90%.)</p> <p><u>Hipoteza badawcza:</u> nie testowano żadnej hipotezy oraz nie przeprowadzono formalnej kalkulacji próby.</p> <p><u>Schemat leczenia w grupie badanej:</u> FIAsp (Fiasp, Penfill): 100 U/ml podawana przez zewnętrzny system ciągłego wlewu podskórnego zgodnie z instrukcją użycia pompy MiniMed Paradigm.</p> <p><u>Schemat leczenia w grupie kontrolnej:</u> IAsp (NovoRapid, Penfill): 100 U/ml podawana przez zewnętrzny system ciągłego wlewu podskórnego zgodnie z instrukcją użycia pompy MiniMed Paradigm.</p> <p><u>Okres interwencji:</u> 6 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 10-13 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek ≥ 18 lat; 2) T1DM od ≥ 12 mies. przed skринingiem; 3) aktualna terapia insuliną aspart, insuliną lispro lub insuliną glulisine stosowaną ≥ 3 mies.; 4) stosujący ciągły podskórny wlew insuliny przy użyciu pompy MiniMed Paradigm przez ≥ 6 mies. przed skринingiem; 5) HbA1c $\leq 9,0\%$; 6) BMI 20,0-35,0 kg/m² <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) epizod cukrzycowej kwasicy ketonowej wymagający hospitalizacji w ciągu ostatnich 6 mies. przed skринingiem; 2) ropień w miejscu infuzji w ciągu ostatnich 6 mies. przed skринingiem; 3) nieświadomość hipoglikemii w ocenie badacza lub hipoglikemia ciężka wymagająca hospitalizacji w ciągu 6 mies. przed skринingiem; 4) terapia przeciwcukrzycowa inna niż insulina w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania; 5) przewidywana zmiana w zakresie stosowanych kointerwencji o mechanizmie działania istotnie zakłócającym metabolizm glukozy; 6) zdiagnozowana w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem badania choroba sercowo-naczyniowa (udar, niewydolność serca stopnia III lub IV wg NYHA, zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, pomostowanie tętnic wieńcowych i angioplastyka); 7) skurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≥ 180 mmHg i/lub rozkurczowe ≥ 100 mmHg po 5 min. odpoczynku w pozycji siedzącej przy użyciu średniej z 3 pomiarów; 8) zaburzenia czynności nerek lub wątroby; 9) retinopatia proliferacyjna lub cukrzycowy obrzęk płamki wymagające leczenia; 10) ciąża i karmienie piersią, planowanie ciąży lub niestosowanie odpowiednich metod antykoncepcji (dyktowanych lokalnym prawem lub praktyką); 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> epizody potwierdzonej mikroskopowo okluzji w zestawie infuzyjnym pompy insulinowej.</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <p>liczba możliwych okluzji w zestawie infuzyjnym, liczba przedwczesnych zmian w zestawie infuzyjnym, liczba użytych zestawów infuzyjnych/tydzień, zmiana poziomu HbA1c po 6 tyg., zmiana stężenia fruktozaminy po 6 tyg., zmiana stężenia FPG po 6 tyg., ocena profilu SMPG, zmiana poziomu markera 1,5-anhydroglucitol, końcowa dawka insuliny, docelowy poziom HbA1c <7,0% i $\leq 6,5\%$, TEAE, reakcje związane z infuzją, epizody hipoglikemii, zmiana masy ciała, wyniki badań laboratoryjnych oraz</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>11) choroby zagrażające życiu w tym złośliwe nowotwory lub przebyty nowotwór w ciągu 5 lat przed skринingiem (z wyjątkiem podstawnokomórkowego i płaskonabłonkowego raka skóry);</p> <p>12) poważne schorzenia, które mogłyby utrudniać interpretację wyników badania</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> FIAsp: 25 IAsp: 12</p>	ocena funkcji życiowych.
<p>Onset 5 (Klonoff 2018) Źródło finansowania: NovoNordisk A/S</p>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy IIIb prowadzone w schemacie grup równoległych mające na celu ocenę, skuteczności i bezpieczeństwa FIAsp względem IAsp stosowanych z ciągłego podskórnego wlewu insuliny u dorosłych z T1DM. (Populacja kaukaska - 89%)</p> <p><u>Hipoteza badawcza:</u> non-inferiority/superiority</p> <p><u>Schemat leczenia w grupie badanej:</u> FIAsp: 100 U/ml podawana zgodnie z instrukcją użycia pompy Medtronic na podstawie kalkulatora Bolus Wizard</p> <p><u>Schemat leczenia w grupie kontrolnej:</u> IAsp (NovoRapid/NovoLog): 100 U/ml podawana zgodnie z instrukcją użycia pompy Medtronic na podstawie kalkulatora Bolus Wizard.</p> <p><u>Okres interwencji:</u> 16 tyg.– <u>Okres obserwacji:</u> 23-26 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; T1DM od ≥ 1 rok. przed skринingiem; aktualna terapia tą samą insuliną przez ≥ 90 dni przed skринingiem; stosowanie ciągłego podskórnego wlewu insuliny przy użyciu tej samej pompy Medtronic®(MiniMed530G, Paradigm Veo, Paradigm Revel, Paradigm) w terapii basal-bolus z szybkodziałającym analogiem insuliny ≥ 6 mies przed skринingiem oraz chęć pozostania przy tym samym modelu pompy do końca badania; HbA1c 7,0–9,0% (53-75 mmol/mol); BMI $\leq 35,0$ kg/m² <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> epizod cukrzycowej kwasicy ketonowej wymagający hospitalizacji ≤ 180 d. przed skринingiem; przewidywana zmiana w zakresie stosowanych kointerwencji o mechanizmie działania zakłócającym metabolizm glukozy lub wpływającym na wagę ciała; zdiagnozowany w ciągu 180 d. przed rozpoczęciem badania udar, zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa lub przemijający atak niedokrwienny; pacjenci z niewydolnością serca w stopniu IV wg NYHA; nieodpowiednio leczone ciśnienie tętnicze definiowane jako nadciśnienie stopnia ≥ 3 (skurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≥ 180 mmHg i/lub rozkurczowe ≥ 100 mmHg); zaburzenia czynności nerek lub wątroby; retinopatia proliferacyjna lub cukrzycowy obrzęk plamki potwierdzone funduskopią na 90 d. przed skринingiem; ciąża i karmienie piersią, planowanie ciąży lub niestosowanie odpowiednich metod antykoncepcji (dyktowanych lokalnym prawem lub praktyką); złośliwy nowotwór lub przebyty nowotwór w ciągu 5 lat (z wyjątkiem podstawnokomórkowego, płaskonabłonkowego raka skóry lub jakiegokolwiek raka <i>in-situ</i>); planowana rewaskularyzacja wieńcowa, tętnic szyjnych lub tętnic obwodowych na dzień skринingu <p><u>Liczba pacjentów:</u> FIAsp: 236 IAsp: 236</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana stężenia HbA1c po 16 tyg.</p> <p><u>Pozostałe:</u> zmiana stężenia FPG po 16 tyg., zmiana stężenia w PPG po 16 tyg., ocena profilu SMPG, epizody hipoglikemii, zmiana masy ciała, zmiana BMI, zmiana poziomu markera 1,5-anhydroglucitol, końcowa dawka insuliny, docelowy poziom HbA1c $< 7,0\%$; ocena IG podczas CGM, TEAE, reakcje w miejscu podania, reakcje alergiczne, zmiana liczby zestawów do infuzji, wyniki badań laboratoryjnych oraz ocena funkcji życiowych</p>

AG – anhydroglucitol, **CGM** – ciągle monitorowanie stężenia glukozy, **HbA1c** - hemoglobina glikowana, **FPG** - poziom glukozy na czczo w surowicy (Fasting Plasma Glucose); **IAsp** – insulina aspart; **IDet** – insulina detemir; **IG** – glukoza w płynie śródmiąższowym; **FIAsp** – szybciej działająca insulina aspart; **NYHA** – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (New York Heart Association); **PRE** - Insulina podawana 0-2 min przed rozpoczęciem posiłku; **POST** - Insulina podawana 20 min po rozpoczęciu posiłku; **SMPG** - samodzielny pomiar glukozy w osoczu (self-measured plasma glucose; **T1DM** – cukrzyca typu 1; **TEAE** – zdarzenie niepożądane (Adverse Event); **OD** – raz dziennie; **BID** – 2 razy dziennie.

*W celu uzyskania dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności terapii stosowanych przed posiłkiem IDet+FIAsp pre i IDet+IAsp pre, główna faza badania trwająca 26 tyg. została wydłużona do 52 tyg.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w Aneksie B AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę badań randomizowanych metodą Cochrane, służącą do oceny ryzyka błędu (bias), przedstawioną w tabeli poniżej. Ocena badań przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji.

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane

Obszar	Onset 1 (FIAsp pre vs IAsp pre)		Onset 1 (FIAsp post vs IAsp pre)		Onset 4		Onset 5	
Proces randomizacji	N		N		NJ		N	
Ukrycie kodu alokacji	N		N		NJ		N	
Zaślepienie pacjentów i personelu	N		W		N		N	
Zaślepienie oceny wyników: skuteczność/bezpieczeństwo	N	NJ	N	NJ	N	N	N	N
Kompletność danych	NJ		NJ		N		N	
Selektywne raportowanie wyników	N		N		N		N	
Inne	N		N		N		N	

N – niskie ryzyko, NJ – niejasne ryzyko, W – wysokie ryzyko

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (Rozdz. 10 AKL):

1. W badaniu Onset 1 dla porównania FIAsp post vs IAsp pre nie zastosowano zaślepienia, przy czym nie było ono możliwe ze względu na różnice w czasie podawania insuliny bolusowej (FIAsp podawano do 20 min po głównych posiłkach natomiast IAsp pre podawano 0-2 min. przed każdym głównym posiłkiem).
2. Jedna z prac zakwalifikowanych do analizy klinicznej (Onset 4) dla porównania FIAsp z IAsp w ramach CSII charakteryzowała się stosunkowo krótkim okresem leczenia (6 tyg.) oraz niewielką pod względem liczebności populacją (37 pacjentów), przy czym dla tego samego porównania dostępna była także inna praca (Onset 5), w której uczestniczyło 472 pacjentów a okres leczenia (16 tyg.) był wystarczający do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych opcji.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. W badaniu Onset 4 nie testowano żadnej hipotezy badawczej oraz nie przeprowadzono formalnej kalkulacji próby, ponadto badanie obejmowało niewielką liczbę pacjentów (FIAsp: N=25, IAsp: N=12), a okres leczenia był stosunkowo krótki (6 tygodni).
2. Badania RTC Onset 1 i Onset 5 były badaniami typu *treat-to-target*, w których dla pierwszorzędnego punktu końcowego testowano hipotezę *non-inferiority*, zatem miały one na celu wykazanie, że oceniana interwencja nie jest gorsza od komparatorów. Dopiero po potwierdzeniu tej hipotezy, dla pozostałych punktów końcowych przyjęto hipotezę *superiority*. Zdaniem analityków Agencji tak zaprojektowane badania nie pozwalają na jednoznaczne wnioskowanie o wyższości ocenianej interwencji nad komparatorami.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (Rozdz. 10 AKL):

1. W trakcie ekstrakcji danych napotkano na rozbieżności pomiędzy prezentowanymi danymi w poszczególnych dokumentach źródłowych. Każdorazowo w takiej sytuacji rozstrzygające znaczenie miały dane z publikacji głównych lub raportu badania klinicznego lub stosowano podejście konserwatywne w przypadku braku możliwości ustalenia prawidłowej wartości.
2. W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników podanych przez autorów badań na wartości imputowane do metaanaliz (np. z SE na SD). Nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych.
3. Ponadto w przypadku niektórych punktów końcowych, np. hipoglikemii w przypadku braku analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania konieczne było wykonanie własnych obliczeń na w oparciu o wartości surowe.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Badania RCT włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy obejmują tylko pacjentów dorosłych, co jest zgodne z ChPL FIASp, jednakże należy zwrócić uwagę, że wnioskowane wskazanie nie zawęży populacji do pacjentów dorosłych. Ze względu na brzmienie wnioskowanego wskazania refundacyjnego, tj. cukrzyca typu 1, potencjalne rozszerzenie wskazania rejestracyjnego o populację pediatryczną, na którą to możliwość wskazują m.in. międzynarodowe wytyczne ISPAD 2018, mogłoby skutkować tym, że lek będzie refundowany także u pacjentów pediatrycznych, nie uwzględnionych w analizach wnioskodawcy ze względu na aktualne wskazanie rejestracyjne FIASp.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy****4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**

W badaniach RCT dotyczących cukrzycy typu 1 liczbę zgonów pacjentów raportowano w ramach analizy bezpieczeństwa (rozdz. 4.2.1.2 AWA). Dane odnośnie jakości życia przedstawia poniższa tabela.

Tabela 15. Wyniki badań RCT dotyczących cukrzycy typu 1 – ocena jakości życia

Sposób podania insuliny	Badanie	Schemat podawania FIASp	OL [tyg.]	FIAsp		IAsp pre		Porównanie grup	p
				N	LSM(SE)	N	LSM(SE)	MD [95% CI] ^a	
TRIM-D ogółem									
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	371	0,17 (bd)	367	1,35 (bd)	-1,17 [-2,42; 0,08]	NS
			52	371	0,15 (bd)	367	0,94 (bd)	-0,78 [-2,18; 0,61]	NS
		POST ^b	26	360	0,09 (bd)	367	1,35 (bd)	-1,26 [-2,52; 0,00]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	25	n/o	12	n/o	-	-
	Onset 5	PRE ^a	16	236	n/o	236	n/o	-	-
SF-36 v2 sumaryczna komponenta fizyczna									
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	373	-1,15 (bd)	367	-0,16 (bd)	-1,00 [-1,75; -0,25]	IS
			52	373	-0,74 (bd)	368	-0,26 (bd)	-0,48 [-1,26; 0,31]	NS
		POST ^b	26	358	-0,30(bd)	367	-0,16 (bd)	-0,14 [-0,90; 0,61]	NS
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	25	n/o	12	n/o	-	-
	Onset 5	PRE ^a	16	236	n/o	236	n/o	-	-
SF-36 v2 sumaryczna komponenta psychiczna									
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	373	-0,33 (bd)	367	-0,46 (bd)	0,13 [-0,80; 1,05]	NS
			52	373	-0,92 (bd)	368	-0,65 (bd)	-0,27 [-1,37; 0,83]	NS
		POST ^b	26	358	-0,49 (bd)	367	-0,46 (bd)	-0,03 [-0,97; 0,90]	NS
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	25	n/o	12	n/o	-	-
	Onset 5	PRE ^a	16	236	n/o	236	n/o	-	-

^a Insulina podawana 0-2 min przed rozpoczęciem posiłku

^b Insulina podawana 20 min po rozpoczęciu posiłku

CSII - ciągły podskórny wlew insuliny (pompa insulinowa); **IAsp** – Insulina aspart; **FIAsp** – szybciej działająca insulina aspart; **LSM** - średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów; **MDI** - wielokrotne wstrzyknięcia insuliny; **n/o** – nie oceniano; **OL** – okres leczenia; **PRE** – podawanie przed posiłkiem; **POST** – podawanie do 20 minut po rozpoczęciu posiłku; **SF-36 v2** - kwestionariusz do oceny jakości życia (Short-Form 36 Health Survey version 2); **TRIM-D** - kwestionariusz do oceny jakości życia w leczeniu cukrzycy (Treatment Related Impact Measures for Diabetes) uwzględniający obciążenie leczeniem oraz zarządzanie cukrzycą

Wyniki badania Onset 1 obejmującego dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1, u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI), wykazały dla porównania FIAsp vs IAsp statystycznie istotną różnicę w jakości życia na korzyść FIAsp stosowanego przed posiłkiem (FIAsp PRE) w zakresie parametru SF-36 v2 sumaryczna komponenta fizyczna dla 26-tygodniowego okresu leczenia. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla 52-tygodniowego okresu leczenia ani dla FIAsp podawanego po rozpoczęciu posiłku (FIAsp POST). W badaniu

Onset 1 nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie jakości życia ocenianej przy pomocy kwestionariusza SF-36 v2 - sumaryczna komponenta psychiczna ani w jakości życia ocenianej przy pomocy kwestionariusza TRIM-D.

W badaniach Onset 4 i Onset 5 dotyczących porównania FIAsp vs IAsp stosowanych w ciągłym podskórnym wlewie insuliny (pompa insulinowa, CSII) nie oceniano jakości życia.

Tabela 16. Wyniki badań RCT dotyczących cukrzycy typu 1 – kontrola glikemii, dane ciągłe

Sposób podania insuliny	Badanie	Schemat podawania FIAsp	OL [tyg.]	FIAsp		IAsp pre		Porównanie grup MD [95% CI]	p ^c
				N	LSM (SE)	N	LSM (SE)		
Redukcja poziomu HbA1c [%]									
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	378	-0,32 (bd)	380	-0,17 (bd)	-0,15 [-0,23; -0,07]	0,0003 ^d
			52	378	-0,08 (0,03)	380	0,01 (0,03)	-0,10 [-0,19; -0,00]	0,0424
		POST ^b	26	379	-0,13 (bd)	380	-0,17 (bd)	0,04 [-0,04; 0,12]	<0,0001
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	25	-0,22 (bd)	12	-0,07 (bd)	-0,14 [-0,40; 0,11]	NS
	Onset 5		16	236	-0,05 (bd)	236	-0,15 (bd)	0,09 [0,01; 0,17]	0,022 ^d
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	261	nd	248	nd	0,01 [-0,21; 0,22]	p = 0,09 I ² = 65%
Redukcja poziomu FPG [mmol/l]									
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	367	-0,17 (bd)	370	0,08 (bd)	-0,25 [-0,68; 0,18]	NS
			52	368	0,29 (bd)	371	0,23 (bd)	0,07 [-0,39; 0,53]	NS
		POST ^b	26	366	-0,15 (bd)	370	0,08 (bd)	-0,23 [-0,66; 0,20]	NS
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	25	-0,28 (bd)	12	-1,03 (bd)	0,75 [-1,57; 3,06]	bd
	Onset 5		16	231	0,02 (bd)	233	0,09 (bd)	-0,07 [-0,50; 0,36]	0,745
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	256	nd	245	nd	-0,04 [-0,47; 0,38]	p = 0,49 I ² = 0%
Zmiana przyrostu PPG po 1h od posiłku (test posiłkowy) [mmol/l]									
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	352	-0,84 (bd)	350	0,34 (bd)	-1,18 [-1,65; -0,71]	<0,0001
			52	355	-1,05 (bd)	354	-0,14 (bd)	-0,91 [-1,40; -0,43]	0,0002
		POST ^b	26	344	1,27 (bd)	350	0,34 (bd)	0,93 [0,46; 1,40]	0,0001
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	25	n/o	12	n/o	-	-
	Onset 5		16	235	-0,84 (bd)	235	0,07 (bd)	-0,91 [-1,43; -0,39]	0,001
Zmiana przyrostu PPG po 2h od posiłku (test posiłkowy) [mmol/l]									
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	353	-0,29 (bd)	350	0,38 (bd)	-0,67 [-1,29; -0,04]	0,0375
			52	357	-0,45 (bd)	353	-0,03 (bd)	-0,42 [-1,11; 0,27]	NS
		POST ^b	26	347	0,67 (bd)	350	0,38 (bd)	0,30 [-0,34; 0,93]	NS
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	25	n/o	12	n/o	-	-
	Onset 5		16	236	-0,78 (bd)	235	0,12 (bd)	-0,90 [-1,58; -0,22]	0,010
Zmiana przyrostu PPG po 3h od posiłku (test posiłkowy) [mmol/l]									
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	356	0,33 (bd)	346	0,26 (bd)	0,07 [-0,59; 0,73]	NS
			52	358	0,34 (bd)	350	0,19 (bd)	0,15 [-0,58; 0,87]	NS
		POST ^b	26	345	0,62 (bd)	346	0,26 (bd)	0,37 [-0,30; 1,03]	NS
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	25	n/o	12	n/o	-	-
	Onset 5		16	235	-0,36 (bd)	233	-0,07 (bd)	-0,29 [-0,99; 0,41]	0,415
Zmiana przyrostu PPG po 4h od posiłku (test posiłkowy) [mmol/l]									
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	349	0,35 (bd)	346	0,16 (bd)	0,19 [-0,45; 0,82]	NS
			52	353	0,41 (bd)	349	0,18 (bd)	0,24 [-0,45; 0,92]	NS
		POST ^b	26	339	0,58 (bd)	346	0,16 (bd)	0,42 [-0,22; 1,06]	NS
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	25	n/o	12	n/o	-	-
	Onset 5		16	233	-0,00(bd)	231	-0,04 (bd)	0,04[-0,61; 0,69]	0,900
Zmiana przyrostu PPG w 7-9-7-punktowym SMPG [mmol/l] / WSZYSTKIE POSIŁKI									
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	326	-0,54 (bd)	340	-0,33 (bd)	-0,21 [-0,47; 0,05]	NS
			52	330	-0,42 (bd)	346	-0,16 (bd)	-0,25 [-0,52; 0,01]	NS
		POST ^b	26	341	-0,30 (bd)	340	-0,33 (bd)	0,02 [-0,24; 0,28]	NS
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	25	-0,40 (bd)	11	0,38 (bd)	-0,77 [-2,06; 0,51]	bd
	Onset 5		16	156	-0,35 (bd)	164	0,11 (bd)	-0,46 [-0,90; -0,02]	0,042

Sposób podania insuliny	Badanie	Schemat podawania FIASp	OL [tyg.]	FIAsp		IASp pre		Porównanie grup	p ^c
				N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI]	
Zmiana przyrostu PPG w 7-9-7-punktowym SMPG [mmol/l] / ŚNIADANIE									
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	331	-0,70 (bd)	351	-0,53 (bd)	-0,16 [-0,63; 0,30]	NS
			52	335	-0,83 (bd)	353	-0,39 (bd)	-0,44 [-0,87; -0,01]	IS
		POST ^b	26	345	-0,55 (bd)	351	-0,53 (bd)	-0,01 [-0,48; 0,45]	NS
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	25	-0,56 (bd)	12	0,30 (bd)	-0,86 [-2,96; 1,25]	bd
	Onset 5		16	182	-0,67 (bd)	184	-0,04 (bd)	-0,64 [-1,32; 0,05]	0,067
Zmiana przyrostu PPG w 7-9-7-punktowym SMPG [mmol/l] / OBIAD									
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	333	-0,64 (bd)	351	-0,27 (bd)	-0,37 [-0,78; 0,05]	NS
			52	337	-0,05 (bd)	353	-0,19 (bd)	0,14 [-0,28; 0,57]	NS
		POST ^b	26	345	-0,34 (bd)	351	-0,27 (bd)	-0,07 [-0,49; 0,34]	NS
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	25	-0,40 (bd)	12	0,91 (bd)	-1,31 [-3,33; 0,70]	bd
	Onset 5	PRE ^a	16	186	-0,40 (bd)	189	-0,04 (bd)	-0,36 [-0,95; 0,23]	0,230
Zmiana przyrostu PPG w 7-9-7-punktowym SMPG [mmol/l] / KOLACJA									
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	333	-0,31 (bd)	346	-0,12 (bd)	-0,19 [-0,63; 0,25]	NS
			52	337	-0,38 (bd)	350	0,09 (bd)	-0,47 [-0,89; -0,05]	IS
		POST ^b	26	348	-0,01 (bd)	346	-0,12 (bd)	0,11 [-0,32; 0,55]	NS
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	25	0,11 (bd)	11	0,12 (bd)	-0,02 [-2,08; 2,04]	bd
	Onset 5	PRE ^a	16	186	-0,12 (bd)	191	0,19 (bd)	-0,30 [-0,93; 0,33]	NS

^a Insulina podawana 0-2 min przed rozpoczęciem posiłku

^b Insulina podawana 20 min po rozpoczęciu posiłku

^c w badaniach Onset 1 i Onset 5 dla l-rzędowego punktu końcowego redukcja poziomu HbA1c testowano hipotezę *non-inferiority*, dla pozostałych punktów końcowych hipotezę *superiority*. W badaniu Onset 4 nie testowano żadnej hipotezy oraz nie przeprowadzono formalnej kalkulacji próby.

^d Wartość $p < 0,0001$ dla testu *non-inferiority*

CSII - ciągły podskórny wlew insuliny (pompa insulinowa); **FPG** - poziom glukozy na czczo w surowicy; **HbA1C** - Hemoglobina glikowana; **IASp** - Insulina aspart; **FIAsp** - szybciej działająca insulina aspart; **LSM** - średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów; **MDI** - wielokrotne wstrzyknięcia insuliny; **n/o** - nie oceniano; **OL** - okres leczenia; **PPG** - glikemia poposiłkowa; **PRE** - podawanie przed posiłkiem; **POST** - podawanie do 20 minut po rozpoczęciu posiłku; **SMPG** - samodzielny pomiar glukozy w osoczu; **SF-36 v2** - kwestionariusz do oceny jakości życia (Short-Form 36 Health Survey version 2); **TRIM-D** - kwestionariusz do oceny jakości życia w leczeniu cukrzycy (Treatment Related Impact Measures for Diabetes) uwzględniający obciążenie leczeniem oraz zarządzanie cukrzycą

Wyniki badania Onset 1 obejmującego dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1, u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI), wykazały dla l-rzędowego punktu końcowego redukcja poziomu HbA1c, że dla porównania FIAsp vs IAsp oceniana interwencja nie jest gorsza od komparatora (hipoteza *non-inferiority*), zarówno w przypadku FIAsp stosowanej przed posiłkiem (0-2 minuty przed rozpoczęciem posiłku) jak i FIAsp stosowanej po rozpoczęciu posiłku (20 min po rozpoczęciu posiłku).

W badaniu Onset 1 wykazano statystycznie istotną różnicę na korzyść FIAsp stosowanego przed posiłkiem (FIAsp PRE) (hipoteza *superiority*) w zakresie zmiany przyrostu PPG mierzonej po 1h od posiłku i po 2h od posiłku (różnica istotna statystycznie dla 26-tyg. okresu leczenia), nie obserwując istotnych statystycznie zmian w zakresie przyrostu PPG mierzonej po 3h od posiłku i po 4h od posiłku. Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść FIAsp PRE w zakresie zmiany przyrostu PPG w 7-9-7-punktowym SMPG ocenianej po śniadaniu i po kolacji (w obu przypadkach różnica istotna statystycznie dla 52 tyg. okresu obserwacji, nieistotna dla 26 tyg. obserwacji), nie obserwując istotnych statystycznie różnic po obiedzie i dla wszystkich posiłków łącznie. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji poziomu FPG.

W przypadku FIAsp stosowanego po rozpoczęciu posiłku (FIAsp POST) zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść FIAsp w zakresie zmiany przyrostu PPG mierzonej po 1h od posiłku, dla pomiarów dokonywanych po 2h, 3h i 4h od posiłku nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany przyrostu PPG w 7-9-7-punktowym SMPG ani w redukcji poziomu FPG.

W przypadku porównania FIAsp vs IAsp stosowanych w ciągłym podskórnym wlewie insuliny (pompa insulinowa, CSII) w badaniu Onset 5 dla punktu końcowego redukcja poziomu HbA1c wykazano, że oceniana interwencja nie jest gorsza od komparatora (hipoteza *non-inferiority*). W badaniu Onset 4 nie wykazano istotnych statystycznie różnic, z tym że w badaniu nie testowano żadnej hipotezy ani nie przeprowadzono formalnej kalkulacji próby. Skumulowane wyniki obu badań w metaanalizie wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie tego punktu końcowego.

W badaniu Onset 5 wykazano statystycznie istotną różnicę na korzyść FIAsp stosowanego w CSII (hipoteza *superiority*) w zakresie zmiany przyrostu PPG (test posiłkowy) mierzonej po 1h od posiłku i po 2h od posiłku, nie obserwując istotnych statystycznie zmian w zakresie przyrostu PPG mierzonej po 3h od posiłku i po 4h od posiłku oraz statystycznie istotną różnicę na korzyść FIAsp w zakresie zmiany przyrostu PPG w 7-9-7-punktowym SMPG ocenianej dla wszystkich posiłków łącznie, nie obserwując istotnych statystycznie różnic dla zmian po śniadaniu, obiedzie i kolacji.

W badaniu Onset 4 nie oceniano przyrostu PPG po posiłku, a dla zmiany przyrostu PPG w 7-9-7-punktowym SMPG nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic.

Tabela 17. Wyniki badań RCT dotyczących cukrzycy typu 1 – kontrola glikemii, dane dychotomiczne

Sposób podania insuliny	Badanie	Schemat podawania FIAsp	OL [tyg.]	FIAsp	IAsp pre	Porównanie grup	p
				n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	
Docelowy poziom HbA1c <7,0%							
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	127/381 (33)	107/380 (28)	1,47 [1,02; 2,13]	0,0405
			52	89/381 (23)	92/380 (24)	0,97 [0,66; 1,44]	NS
		POST ^b	26	89/382 (23)	107/380 (28)	0,73 [0,49; 1,07]	NS
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	9/25 (36)	2/12 (17)	2,81 [0,50; 15,77]	bd
	Onset 5		16	48/236 (20)	55/236 (23)	0,76 [0,46; 1,26]	NS
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	57/261 (22)	57/248 (23)	0,84 [0,52; 1,37]	p = 0,15 I ² = 51%
Docelowy poziom HbA1c <7,0% i brak hipoglikemii ciężkiej							
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	117/381 (31)	101/380 (27)	1,36 [0,95; 1,96]	NS
			52	81/381 (21)	81/380 (21)	1,04 [0,70; 1,55]	NS
		POST ^b	26	78/382 (20)	101/380 (27)	0,66 [0,44; 0,96]	IS
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	n/o	n/o	-	-
	Onset 5		16	44/236 (19)	53/236 (22)	0,71 [0,43; 1,20]	NS
Docelowy poziom HbA1c <7,0% i brak hipoglikemii ciężkiej i przyrostu masy ciała <3,0%							
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	81/381 (21)	75/380 (20)	1,14 [0,77; 1,69]	NS
			52	53/381 (14)	55/380 (14)	0,99 [0,63; 1,55]	NS
		POST ^b	26	57/382 (15)	75/380 (20)	0,68 [0,44; 1,03]	NS
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	n/o	n/o	-	-
	Onset 5		16	n/o	n/o	-	-
Docelowy poziom HbA1c ≤6,5%							
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	55/381 (14)	47/380 (12)	1,26 [0,78; 2,03]	NS
			52	34/381 (9)	33/380 (9)	1,09 [0,63; 1,88]	NS
		POST ^b	26	30/382 (8)	47/380 (12)	0,52 [0,30; 0,91]	0,0205
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	6/25 (24)	1/12 (8)	3,47 [0,37; 32,74]	bd
	Onset 5		16	n/o	n/o	-	-
Docelowy poziom HbA1c ≤6,5% i brak hipoglikemii ciężkiej							
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	51/381 (13)	43/380 (11)	1,27 [0,78; 2,08]	NS
			52	30/381 (8)	32/380 (8)	0,93 [0,55; 1,56]	bd
		POST ^b	26	25/382 (7)	43/380 (11)	0,48 [0,27; 0,85]	IS
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	n/o	n/o	-	-
	Onset 5		16	n/o	n/o	-	-
Docelowy poziom HbA1c ≤6,5% i brak hipoglikemii ciężkiej i przyrostu masy ciała <3,0%							
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	33/381 (9)	34/380 (9)	0,97 [0,56; 1,69]	NS
			52	16/381 (4)	25/380 (7)	0,62 [0,33; 1,19]	bd
		POST ^b	26	17/382 (4)	34/380 (9)	0,41 [0,21; 0,79]	IS
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	n/o	n/o	-	-
	Onset 5		16	n/o	n/o	-	-

^a Insulina podawana 0-2 min przed rozpoczęciem posiłku

^b Insulina podawana 20 min po rozpoczęciu posiłku

W badaniu Onset 1 obejmującym dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1, u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI), dla porównania FIAsp vs IAsp wykazano statystycznie istotną różnicę na korzyść FIAsp stosowanego przed posiłkiem (FIAsp PRE) w zakresie odsetka pacjentów z docelowym poziomem

HbA1c <7,0% dla 26-tygodniowego okresu leczenia, dla 52-tygodniowego okresu leczenia nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

W przypadku FIAsp PRE w badaniu Onset 1 nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka pacjentów dla następujących punktów końcowych: docelowy poziom HbA1c <7,0% i brak hipoglikemii ciężkiej, docelowy poziom HbA1c <7,0% i brak hipoglikemii ciężkiej i przyrostu masy ciała <3,0%, docelowy poziom HbA1c ≤6,5%, docelowy poziom HbA1c ≤6,5% i brak hipoglikemii ciężkiej, docelowy poziom HbA1c ≤6,5% i brak hipoglikemii ciężkiej i przyrostu masy ciała <3,0%.

W przypadku FIAsp stosowanego po rozpoczęciu posiłku (FIAsp POST) w badaniu Onset 1 zaobserwowano statystycznie istotne różnice na niekorzyść wnioskowanej technologii w zakresie odsetka pacjentów, u których odnotowano: docelowy poziom HbA1c <7,0% i brak hipoglikemii ciężkiej, docelowy poziom HbA1c ≤6,5%, docelowy poziom HbA1c ≤6,5% i brak hipoglikemii ciężkiej, docelowy poziom HbA1c ≤6,5% i brak hipoglikemii ciężkiej i przyrostu masy ciała <3,0%. Różnice w odsetku pacjentów z docelowym poziomem HbA1c <7,0% oraz w odsetku pacjentów z docelowym poziomem HbA1c <7,0% i brakiem hipoglikemii ciężkiej i przyrostu masy ciała <3,0% nie osiągnęły istotności statystycznej.

Tabela 18. Wyniki badań RCT dotyczących cukrzycy typu 1 – hipoglikemia, dane dychotomiczne

Sposób podania insuliny	Badanie	Schemat podania FIAsp	OL [tyg.]	FIAsp	IAsp pre	Porównanie grup		p
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT [95% CI]	
Hipoglikemia ogółem								
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	376/386 (97)	378/380 (99)	0,98 [0,96; 0,997]	NNT = 49 [27; 312]	bd
			52	377/386 (98)	378/380 (99)	0,98 [0,97; 0,999]	NNT = 56 [29; 751]	bd
		POST ^b	26	368/377 (98)	378/380 (99)	0,98 [0,96; 0,999]	NNT = 54 [29; 638]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	22/25 (88)	9/12 (75)	1,17 [0,82; 1,68]	0,13 [-0,15; 0,41]	bd
	Onset 5		16	236/236 (100)	234/236 (99)	1,01 [0,99; 1,02]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	258/261 (99)	243/248 (98)	1,02 [0,99; 1,04]	0,02 [-0,01; 0,04]	p = 0,18 I ² = 45%
Hipoglikemia potwierdzona								
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	357/386 (92)	368/380 (97)	0,96 [0,92; 0,99]	NNT = 23 [14; 84]	bd
			52	361/386 (94)	369/380 (97)	0,96 [0,93; 0,99]	NNT = 28 [16; 166]	bd
		POST ^b	26	358/377 (95)	368/380 (97)	0,98 [0,95; 1,01]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	19/25 (76)	8/12 (67)	1,14 [0,72; 1,80]	0,09 [-0,22; 0,41]	bd
	Onset 5		16	231/236 (98)	227/236 (96)	1,02 [0,99; 1,05]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	250/261 (96)	235/248 (95)	1,02 [0,99; 1,06]	0,02 [-0,01; 0,06]	p = 0,57 I ² = 0%
Hipoglikemia objawowa ciężka lub potwierdzona								
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	349/386 (90)	357/380 (94)	0,96 [0,92; 1,003]	-0,04 [-0,07; -0,003]	bd
			52	355/386 (92)	361/380 (95)	0,97 [0,93; 1,01]	-0,03 [-0,07; 0,005]	bd
		POST ^b	26	347/377 (92)	357/380 (94)	0,98 [0,94; 1,02]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	19/25 (76)	7/12 (58)	1,30 [0,77; 2,21]	0,18 [-0,15; 0,50]	bd
	Onset 5		16	223/236 (94)	220/236 (93)	1,01 [0,97; 1,06]	0,01 [-0,03; 0,06]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	242/261 (93)	227/248 (92)	1,03 [0,98; 1,08]	0,02 [-0,02; 0,07]	p = 0,31 I ² = 4%
Hipoglikemia ciężka lub potwierdzona								
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	358/386 (93)	370/380 (97)	0,95 [0,92; 0,98]	NNT = 22 [14; 64]	bd
			52	362/386 (94)	370/380 (97)	0,96 [0,93; 0,99]	NNT = 28 [16; 146]	bd
		POST ^b	26	358/377 (95)	370/380 (97)	0,98 [0,95; 1,003]	-0,02 [-0,05; 0,003]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	19/25 (76)	8/12 (67)	1,14 [0,72; 1,80]	0,09 [-0,22; 0,41]	bd
	Onset 5		16	231/236 (98)	228/236 (97)	1,01 [0,98; 1,04]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	250/261 (96)	236/248 (96)	1,02 [0,98; 1,06]	0,02 [-0,02; 0,05]	p = 0,56 I ² = 0%
Hipoglikemia ciężka wg ADA								
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	26/386 (7)	32/380 (8)	0,80 [0,49; 1,32]	-0,02 [-0,05; 0,02]	bd
			52	37/386 (10)	46/380 (12)	0,79 [0,53; 1,19]	-0,03 [-0,07; 0,02]	bd

Sposób podania insuliny	Badanie	Schemat podania FIASp	OL [tyg.]	FIAsp	IAsp pre	Porównanie grup		p
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT [95% CI]	
		POST ^b	26	30/377 (8)	32/380 (8)	0,94 [0,59; 1,52]	-0,005 [-0,04; 0,03]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	0/25 (0)	0/12 (0)	nd	nd	bd
	Onset 5		16	11/236 (5)	5/236 (2)	2,20 [0,78; 6,23]	0,03 [-0,01; 0,06]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	11/261 (4)	5/248 (2)	2,00 [0,74; 5,38]	0,02 [-0,01; 0,06]	p = 0,47 I ² = 0%
Hipoglikemia dzienna ogółem								
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	375/386 (97)	378/380 (99)	0,98 [0,96; 0,99]	NNT = 44 [25; 196]	bd
			52	376/386 (97)	378/380 (99)	0,98 [0,96; 0,997]	NNT = 49 [27; 312]	bd
		POST ^b	26	368/377 (98)	378/380 (99)	0,98 [0,96; 0,999]	NNT = 54 [29; 638]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	21/25 (84)	9/12 (75)	1,12 [0,77; 1,62]	0,09 [-0,19; 0,37]	bd
	Onset 5		16	236/236 (100)	233/236 (99)	1,01 [0,996; 1,03]	0,01 [-0,004; 0,03]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	257/261 (98)	242/248 (98)	1,02 [0,99; 1,04]	0,02 [-0,01; 0,04]	p = 0,43 I ² = 0%
Hipoglikemia dzienna potwierdzona								
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	355/386 (92)	366/380 (96)	0,95 [0,92; 0,99]	NNT = 24 [14; 97]	bd
			52	358/386 (93)	369/380 (97)	0,96 [0,92; 0,99]	NNT = 23 [14; 79]	bd
		POST ^b	26	352/377 (93)	366/380 (96)	0,97 [0,94; 1,002]	-0,03 [-0,06; 0,002]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	18/25 (72)	8/12 (67)	1,08 [0,68; 1,73]	0,05 [-0,27; 0,37]	bd
	Onset 5		16	229/236 (97)	224/236 (95)	1,02 [0,99; 1,06]	0,02 [-0,01; 0,06]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	247/261 (95)	232/248 (94)	1,02 [0,98; 1,07]	0,02 [-0,02; 0,06]	p = 0,80 I ² = 0%
Hipoglikemia dzienna ciężka lub potwierdzona								
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	356/386 (92)	369/380 (97)	0,95 [0,92; 0,98]	NNT = 21 [13; 59]	bd
			52	358/386 (93)	370/380 (97)	0,95 [0,92; 0,98]	NNT = 22 [14; 64]	bd
		POST ^b	26	353/377 (94)	369/380 (97)	0,96 [0,93; 0,995]	NNT = 29 [16; 206]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	18/25 (72)	8/12 (67)	1,08 [0,68; 1,73]	0,05 [-0,27; 0,37]	bd
	Onset 5		16	230/236 (97)	224/236 (95)	1,03 [0,99; 1,06]	0,03 [-0,01; 0,06]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	248/261 (95)	232/248 (94)	1,03 [0,99; 1,07]	0,03 [-0,01; 0,07]	p = 0,81 I ² = 0%
Hipoglikemia objawowa dzienna ciężka lub potwierdzona								
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	346/386 (90)	356/380 (94)	0,96 [0,92; 0,999]	NNT = 25 [13; 691]	bd
			52	350/386 (91)	361/380 (95)	0,95 [0,92; 0,99]	NNT = 24 [13; 145]	bd
		POST ^b	26	339/377 (90)	356/380 (94)	0,96 [0,92; 1,002]	-0,04 [-0,08; 0,001]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	18/25 (72)	7/12 (58)	1,23 [0,72; 2,11]	0,14 [-0,19; 0,47]	bd
	Onset 5		16	218/236 (92)	214/236 (91)	1,02 [0,96; 1,08]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	236/261 (90)	221/248 (89)	1,03 [0,97; 1,09]	0,02 [-0,03; 0,08]	p = 0,46 I ² = 0%
Hipoglikemia dzienna ciężka wg ADA								
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	22/386 (6)	24/380 (6)	0,90 [0,52; 1,58]	-0,01 [-0,04; 0,03]	bd
			52	30/386 (8)	35/380 (9)	0,84 [0,53; 1,35]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd
		POST ^b	26	27/377 (7)	24/380 (6)	1,13 [0,67; 1,93]	0,01 [-0,03; 0,04]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	0/25 (0)	0/12 (0)	nd	nd	bd
	Onset 5		16	7/236 (3)	4/236 (2)	1,75 [0,52; 5,90]	0,01 [-0,01; 0,04]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	7/261 (3)	4/248 (2)	1,57 [0,50; 4,93]	0,01 [-0,01; 0,04]	p = 0,54 I ² = 0%
Hipoglikemia nocna ogółem								
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	295/386 (76)	302/380 (79)	0,96 [0,89; 1,04]	-0,03 [-0,09; 0,03]	bd
			52	315/386 (82)	321/380 (84)	0,97 [0,91; 1,03]	-0,03 [-0,08; 0,02]	bd
		POST ^b	26	283/377 (75)	302/380 (79)	0,94 [0,87; 1,02]	-0,04 [-0,10; 0,02]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	10/25 (40)	4/12 (33)	1,20 [0,47; 3,05]	0,07 [-0,26; 0,40]	bd

Sposób podania insuliny	Badanie	Schemat podania FIASp	OL [tyg.]	FIAsp	IAsp pre	Porównanie grup		p
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT [95% CI]	
	Onset 5		16	208/236 (88)	209/236 (89)	0,995 [0,93; 1,06]	-0,004 [-0,06; 0,05]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	218/261 (84)	213/248 (86)	1,0004 [0,93; 1,07]	0,0003 [-0,06; 0,06]	p = 0,68 I ² = 0%
Hipoglikemia nocna potwierdzona								
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	256/386 (66)	270/380 (71)	0,93 [0,85; 1,03]	-0,05 [-0,11; 0,02]	bd
			52	284/386 (74)	296/380 (78)	0,94 [0,87; 1,02]	-0,04 [-0,10; 0,02]	bd
		POST ^a	26	243/377 (64)	270/380 (71)	0,91 [0,82; 1,001]	-0,07 [-0,13; 0,0005]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	8/25 (32)	4/12 (33)	0,96 [0,36; 2,57]	-0,01 [-0,34; 0,31]	bd
	Onset 5		16	150/236 (64)	152/236 (64)	0,99 [0,86; 1,13]	-0,01 [-0,10; 0,08]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	158/261 (61)	156/248 (63)	0,99 [0,86; 1,13]	-0,01 [-0,09; 0,07]	p = 0,96 I ² = 0%
Hipoglikemia nocna ciężka lub potwierdzona								
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	258/386 (67)	272/380 (72)	0,93 [0,85; 1,03]	-0,05 [-0,11; 0,02]	bd
			52	287/386 (74)	297/380 (78)	0,95 [0,88; 1,03]	-0,04 [-0,10; 0,02]	bd
		POST ^b	26	245/377 (65)	272/380 (72)	0,91 [0,82; 1,001]	-0,07 [-0,13; 0,0002]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	8/25 (32)	4/12 (33)	0,96 [0,36; 2,57]	-0,01 [-0,34; 0,31]	bd
	Onset 5		16	150/236 (64)	153/236 (65)	0,98 [0,86; 1,12]	-0,01 [-0,10; 0,07]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	158/261 (61)	157/248 (63)	0,98 [0,86; 1,12]	-0,01 [-0,10; 0,07]	p = 0,97 I ² = 0%
Hipoglikemia objawowa nocna ciężka lub potwierdzona								
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	241/386 (62)	258/380 (68)	0,92 [0,83; 1,02]	-0,05 [-0,12; 0,01]	bd
			52	271/386 (70)	284/380 (75)	0,94 [0,86; 1,03]	-0,05 [-0,11; 0,02]	bd
		POST ^b	26	228/377 (60)	258/380 (68)	0,89 [0,80; 0,99]	NNT = 14 [8; 165]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	5/25 (20)	4/12 (33)	0,60 [0,20; 1,84]	-0,13 [-0,44; 0,18]	bd
	Onset 5		16	137/236 (58)	146/236 (62)	0,94 [0,81; 1,09]	-0,04 [-0,13; 0,05]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	142/261 (54)	150/248 (60)	0,93 [0,80; 1,07]	-0,04 [-0,13; 0,04]	p = 0,44 I ² = 0%
Hipoglikemia nocna ciężka wg ADA								
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	11/386 (3)	11/380 (3)	0,98 [0,43; 2,24]	-0,0004 [-0,02; 0,02]	bd
			52	15/386 (4)	15/380 (4)	0,98 [0,49; 1,99]	-0,001 [-0,03; 0,03]	bd
		POST ^b	26	6/377 (2)	11/380 (3)	0,55 [0,21; 1,47]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	0/25 (0)	0/12 (0)	nd	nd	bd
	Onset 5		16	6/236 (3)	2/236 (1)	3,00 [0,61; 14,71]	0,02 [-0,01; 0,04]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	6/261 (2)	2/248 (1)	2,38 [0,58; 9,74]	0,02 [-0,01; 0,04]	p = 0,40 I ² = 0%

^a Insulina podawana 0-2 min przed rozpoczęciem posiłku

^b Insulina podawana 20 min po rozpoczęciu posiłku

W badaniu Onset 1 obejmującym dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1, u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI), dla porównania FIASp vs IAsp wykazano statystycznie istotną różnicę na korzyść FIASp stosowanego przed posiłkiem (FIAsp PRE) w zakresie odsetka pacjentów z hipoglikemią ogółem, hipoglikemią potwierdzoną, hipoglikemią ciężką lub potwierdzoną, hipoglikemią dzienną ogółem, hipoglikemią dzienną potwierdzoną, hipoglikemią dzienną ciężką lub potwierdzoną. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych: hipoglikemia objawowa ciężka lub potwierdzona, hipoglikemia ciężka wg ADA, hipoglikemia dzienna ciężka wg ADA, hipoglikemia nocna ogółem, hipoglikemia nocna potwierdzona, hipoglikemia nocna ciężka lub potwierdzona, hipoglikemia objawowa nocna ciężka lub potwierdzona, hipoglikemia nocna ciężka wg ADA.

W przypadku FIASp stosowanego po posiłku (FIAsp POST) w porównaniu do IAsp wykazano istotnie statystycznie niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła: hipoglikemia ogółem, hipoglikemia dzienna ogółem, hipoglikemia dzienna ciężka lub potwierdzona, hipoglikemia objawowa nocna ciężka lub potwierdzona. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych: hipoglikemia potwierdzona, hipoglikemia objawowa ciężka lub potwierdzona, Hipoglikemia ciężka wg ADA, hipoglikemia ciężka lub potwierdzona, hipoglikemia dzienna potwierdzona, hipoglikemia objawowa dzienna ciężka lub potwierdzona, hipoglikemia

dzienna ciężka wg ADA, hipoglikemia nocna ogółem, hipoglikemia nocna potwierdzona, hipoglikemia nocna ciężka lub potwierdzona, hipoglikemia nocna ciężka wg ADA.

Tabela 19. Wyniki badań RCT dotyczących cukrzycy typu 1 – hipoglikemia, dane ciągłe

Sposób podania insuliny	Badanie	Schemat podania FIAsp	OL [tyg.]	FIAsp		IAsp pre		Porównanie grup Rate ratio [95% CI]	p
				N	Częstość	N	Częstość		
Hipoglikemia ogółem									
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	386	129,27	380	124,99	1,03 [1,02; 1,05]	bd
			52	386	116,92	380	113,88	1,03 [1,01; 1,04]	bd
		POST ^b	26	377	123,05	380	124,99	0,98 [0,97; 1,00]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	25	120,72	12	59,57	2,03 [1,60; 2,57]	bd
	Onset 5		16	236	152,11	236	158,67	0,96 [0,93; 0,98]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	261	nd	248	nd	1,38 [0,66; 2,87]	p < 0,001 I ² = 97%
Hipoglikemia potwierdzona									
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	386	58,74	380	58,38	1,01 [0,98; 1,03]	bd
			52	386	53,10	380	52,97	1,00 [0,98; 1,02]	bd
		POST ^b	26	377	54,18	380	58,38	0,93 [0,90; 0,95]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	25	49,53	12	23,40	2,12 [1,45; 3,09]	bd
	Onset 5		16	236	44,78	236	45,20	0,99 [0,94; 1,04]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	261	nd	248	nd	1,41 [0,67; 2,97]	p < 0,001 I ² = 93%
Hipoglikemia objawowa potwierdzona lub ciężka									
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	386	47,38	380	49,35	0,96 [0,93; 0,99]	bd
			52	386	43,40	380	45,05	0,96 [0,94; 0,98]	bd
		POST ^b	26	377	45,75	380	49,35	0,93 [0,90; 0,95]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	25	34,05	12	18,44	1,85 [1,20; 2,84]	bd
	Onset 5		16	236	37,81	236	38,77	0,98 [0,93; 1,03]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	261	nd	248	nd	1,29 [0,69; 2,41]	p = 0,004 I ² = 88%
Hipoglikemia potwierdzona lub ciężka									
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	386	58,99	380	58,65	1,01 [0,88; 1,15]	0,5404
			52	386	53,29	380	53,19	1,01 [0,88; 1,15]	NS
		POST	26	377	54,43	380	58,65	0,92 [0,81; 1,06]	0,1218
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	25	49,53	12	23,40	2,12 [1,45; 3,09]	bd
	Onset 5		16	236	45,07	236	45,29	1,00 [0,95; 1,01]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	261	nd	248	nd	1,42 [0,68; 2,96]	p < 0,001 I ² = 93%
Hipoglikemia ciężka wg ADA									
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	386	0,25	380	0,27	0,87 [0,47; 1,62]	NS
			52	386	0,18	380	0,23	0,79 [0,46; 1,36]	NS
		POST ^b	26	377	0,26	380	0,27	0,93 [0,50; 1,73]	NS
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	25	49,53	12	23,40	2,12 [1,45; 3,09]	bd
	Onset 5		16	236	45,07	236	45,29	1,00 [0,95; 1,01]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	261	nd	248	nd	1,42 [0,68; 2,96]	p < 0,001 I ² = 93%
Hipoglikemia dzienna ogółem									
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	386	117,86	380	112,86	1,04 [1,02; 1,06]	bd
			52	386	106,62	380	102,41	1,04 [1,03; 1,06]	bd
		POST ^b	26	377	111,65	380	112,86	0,99 [0,97; 1,01]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	25	111,09	12	56,03	1,98 [1,55; 2,54]	bd
	Onset 5		16	236	136,93	236	141,38	0,97 [0,94; 1,00]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		16	261	nd	248	nd	1,37 [0,68; 2,77]	p < 0,001 I ² = 97%
Hipoglikemia dzienna potwierdzona									
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	386	51,85	380	50,48	1,03 [1,00; 1,06]	bd
			52	386	46,78	380	45,56	1,03 [1,00; 1,05]	bd

Sposób podania insuliny	Badanie	Schemat podania FIAsp	OL [tyg.]	FIAsp		IAsp pre		Porównanie grup	p
				N	Częstość	N	Częstość	Rate ratio [95% CI]	
		POST	26	377	47,08	380	50,48	0,93 [0,91; 0,96]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	25	43,33	12	20,57	2,11 [1,41; 3,15]	bd
	Onset 5		16	236	38,47	236	38,63	1,00 [0,94; 1,05]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	261	nd	248	nd	1,41 [0,68; 2,93]	p < 0,001 I ² = 92%
Hipoglikemia dzienna ciężka lub potwierdzona									
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	386	52,03	380	50,65	1,03 [0,90; 1,18]	NS
			52	386	46,92	380	45,71	1,03 [0,90; 1,19]	NS
		POST ^b	26	377	47,30	380	50,65	0,93 [0,81; 1,07]	NS
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	25	43,33	12	20,57	2,11 [1,41; 3,15]	bd
	Onset 5		16	236	38,63	236	38,70	1,00 [0,95; 1,05]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	261	nd	248	nd	1,41 [0,68; 2,93]	p < 0,001 I ² = 92%
Hipoglikemia dzienna objawowa ciężka lub potwierdzona									
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	386	41,37	380	42,12	0,98 [0,95; 1,01]	bd
			52	386	37,77	380	38,28	0,99 [0,96; 1,01]	bd
		POST ^b	26	377	39,44	380	42,12	0,94 [0,91; 0,97]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	25	30,61	12	15,60	1,96 [1,23; 3,13]	bd
	Onset 5		16	236	32,09	236	32,91	0,98 [0,92; 1,03]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	261	nd	248	nd	1,33 [0,67; 2,63]	p = 0,004 I ² = 88%
Hipoglikemia dzienna ciężka wg ADA									
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	386	0,18	380	0,17	1,06 [0,65; 1,72]	bd
			52	386	0,14	380	0,14	1,00 [0,68; 1,48]	bd
		POST ^b	26	377	0,22	380	0,17	1,29 [0,82; 2,05]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	25	0	12	0	nd	bd
	Onset 5		16	236	0,16	236	0,07	2,29 [0,81; 6,49]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5								
Hipoglikemia nocna ogółem									
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	386	11,41	380	12,13	0,94 [0,89; 1,00]	bd
			52	386	10,31	380	11,47	0,90 [0,86; 0,94]	bd
		POST ^b	26	377	11,39	380	12,13	0,94 [0,88; 1,00]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	25	9,63	12	3,55	2,71 [1,05; 7,03]	bd
	Onset 5		16	236	15,19	236	17,30	0,88 [0,81; 0,95]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	261	nd	248	nd	1,39 [0,47; 4,12]	p = 0,021 I ² = 81%
Hipoglikemia nocna potwierdzona									
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	386	6,89	380	7,90	0,87 [0,81; 0,94]	bd
			52	386	6,32	380	7,40	0,85 [0,81; 0,90]	bd
		POST ^b	26	377	7,10	380	7,90	0,90 [0,83; 0,97]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	25	6,19	12	2,84	2,18 [0,74; 6,44]	bd
	Onset 5		16	236	6,31	236	6,57	0,96 [0,84; 1,09]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	261	nd	248	nd	1,20 [0,59; 2,47]	p = 0,141 I ² = 54%
Hipoglikemia nocna ciężka lub potwierdzona									
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	386	6,95	380	8,00	0,87 [0,71; 1,05]	NS
			52	386	6,37	380	7,48	0,84 [0,69; 1,01]	NS
		POST ^b	26	377	7,13	380	8,00	0,88 [0,73; 1,07]	NS
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	25	6,19	12	2,84	2,18 [0,74; 6,44]	bd
	Onset 5		16	236	6,43	236	6,60	0,97 [0,86; 1,11]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	261	nd	248	nd	1,21 [0,60; 2,43]	p = 0,148 I ² = 52%

Sposób podania insuliny	Badanie	Schemat podania FIASp	OL [tyg.]	FIAsp		IASp pre		Porównanie grup	p
				N	Częstość	N	Częstość	Rate ratio [95% CI]	
Hipoglikemia nocna objawowa ciężka lub potwierdzona									
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	386	6,01	380	7,23	0,83 [0,77; 0,90]	bd
			52	386	5,63	380	6,78	0,83 [0,78; 0,88]	bd
		POST ^b	26	377	6,31	380	7,23	0,87 [0,81; 0,94]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	25	3,44	12	2,84	1,21 [0,38; 3,86]	bd
	Onset 5		16	236	5,72	236	5,86	0,98 [0,85; 1,12]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	261	nd	248	nd	0,98 [0,86; 1,12]	p = 0,717 I ² = 0%
Hipoglikemia nocna ciężka wg ADA									
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	386	0,06	380	0,10	0,60 [0,29; 1,24]	bd
			52	386	0,05	380	0,08	0,63 [0,34; 1,13]	bd
		POST ^b	26	377	0,03	380	0,10	0,30 [0,12; 0,75]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	25	0	25	0	nd	bd
	Onset 5		16	236	0,12	236	0,03	4,00 [0,86; 18,51]	bd

^a Insulina podawana 0-2 min przed rozpoczęciem posiłku

^b Insulina podawana 20 min po rozpoczęciu posiłku

W badaniu Onset 1 obejmującym dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1, u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI), w grupach FIAsp PRE i FIAsp POST w porównaniu do grupy IAsp stwierdzono statystycznie istotną niższą częstość występowania epizodów hipoglikemii na pacjenta na rok w przypadku następujących rodzajów hipoglikemii: hipoglikemia objawowa potwierdzona lub ciężka, hipoglikemia nocna potwierdzona, hipoglikemia nocna objawowa ciężka lub potwierdzona. Dodatkowo w grupie FIAsp POST zaobserwowano także statystycznie niższą częstość występowania na pacjenta na rok epizodów hipoglikemii potwierdzonej, hipoglikemii dziennej potwierdzonej, hipoglikemii dziennej objawowej ciężkiej lub potwierdzonej, hipoglikemii nocnej ciężkiej wg ADA (dla porównania FIAsp PRE vs IAsp dla tych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic). Natomiast w przypadku grupy FIAsp PRE dodatkowo zaobserwowano statystycznie istotną niższą częstość występowania epizodów hipoglikemii nocnej ogółem na pacjenta na rok dla 52-tygodniowego okresu obserwacji, natomiast statystycznie istotną większą częstość występowania hipoglikemii ogółem (RR=1,03 [1,02; 1,05] dla 26-tygodniowego okresu leczenia, RR=1,03 [1,01; 1,04] dla 52-tygodniowego okresu leczenia).

Wyniki metaanalizy badań Onset 4 i Onset 5 dotyczących porównania FIAsp vs IAsp stosowanych w ciągłym podskórnym wlewie insuliny (pompa insulinowa, CSII), nie wykazano istotnych statystycznie różnic częstości występowania epizodów hipoglikemii na pacjenta na rok dla wskazanych wyżej rodzajów hipoglikemii. Wyniki poszczególnych badań były zróżnicowane. W bardziej licznych badaniach Onset 5 (N=472) zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść FIAsp w przypadku hipoglikemii ogółem i hipoglikemii nocnej ogółem, natomiast statystycznie istotną różnicę na niekorzyść FIAsp w przypadku hipoglikemii ciężkiej wg ADA. Dla pozostałych rodzajów hipoglikemii nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic. W badaniu Onset 4 obejmującym mniejszą liczbę pacjentów (N=37) w przypadku następujących rodzajów hipoglikemii zaobserwowano różnice na niekorzyść FIAsp: hipoglikemia ogółem, hipoglikemia potwierdzona, hipoglikemia ciężka lub potwierdzona objawowa, hipoglikemia ciężka lub potwierdzona, hipoglikemia dzienna ogółem, hipoglikemia dzienna potwierdzona, hipoglikemia dzienna ciężka lub potwierdzona objawowa, hipoglikemia dzienna ciężka lub potwierdzona, hipoglikemia nocna ogółem. Dla pozostałych rodzajów hipoglikemii nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic.

Tabela 20. Wyniki badań RCT dotyczących cukrzycy typu 1 – hiperglikemia, dane dychotomiczne

Sposób podania insuliny	Badanie	Schemat podania FIASp	OL [tyg.]	FIAsp	IASp	Porównanie grup		p/TH
				n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Hiperglikemia zaistniała w trakcie leczenia ogółem								
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	4/386 (1)	1/380 (<1)	3,97 [0,44; 35,67]	0,01 [-0,004; 0,02]	bd
			52	5/386 (1)	2/380 (1)	1,82 [0,35; 9,47]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
		POST ^b	26	1/377 (<1)	1/380 (<1)	1,01 [0,06; 16,17]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	18/25 (72)	8/12 (67)	1,29 [0,29; 5,67]	0,05 [-0,27; 0,37]	bd
	Onset 5		16	bd	bd	-	-	-
Hiperglikemia zaistniała w trakcie leczenia niewyjaśniona^c								

Sposób podania insuliny	Badanie	Schemat podania FIASp	OL [tyg.]	FIAsp		IASp		Porównanie grup		p/TH
				n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]			
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	bd	bd	-	-	-		
			52	bd	bd	-	-	-		
		POST ^b	26	bd	bd	-	-	-		
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	10/25 (40)	3/12 (25)	2,00 [0,43; 9,26]	0,15 [-0,16; 0,46]	bd		
	Onset 5		16	161/236 (68)	154/236 (65)	1,14 [0,78; 1,68]	0,03 [-0,06; 0,11]	bd		
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	171/261 (66)	157/248 (63)	1,18 [0,82; 1,72]	0,04 [-0,04; 0,12]	p = 0,49 I ² = 0%		
Hiperglikemia zaistniała w trakcie leczenia wyjaśniona										
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	bd	bd	-	-	-		
			52	bd	bd	-	-	-		
		POST ^b	26	bd	bd	-	-	-		
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	18/25 (72)	8/12 (67)	1,29 [0,29; 5,67]	0,05 [-0,27; 0,37]	bd		
	Onset 5		16	bd	bd	-	-	-		
Hiperglikemia zaistniała w trakcie leczenia objawowa ogółem										
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	bd	bd	-	-	-		
			52	bd	bd	-	-	-		
		POST ^b	26	bd	bd	-	-	-		
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	10/25 (40)	6/12 (50)	0,67 [0,17; 2,67]	-0,10 [-0,44; 0,24]	bd		
	Onset 5		16	bd	bd	-	-	-		
Hiperglikemia zaistniała w trakcie leczenia objawowa niewyjaśniona										
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	bd	bd	-	-	-		
			52	bd	bd	-	-	-		
		POST ^b	26	bd	bd	-	-	-		
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	5/25 (20)	3/12 (25)	0,75 [0,15; 3,84]	-0,05 [-0,34; 0,24]	bd		
	Onset 5		16	bd	bd	-	-	-		
Hiperglikemia zaistniała w trakcie leczenia objawowa wyjaśniona										
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	bd	bd	-	-	-		
			52	bd	bd	-	-	-		
		POST ^b	26	bd	bd	-	-	-		
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	9/25 (36)	6/12 (50)	0,56 [0,14; 2,27]	-0,14 [-0,48; 0,20]	bd		
	Onset 5		16	bd	bd	-	-	-		

^a Insulina podawana 0-2 min przed rozpoczęciem posiłku

^b Insulina podawana 20 min po rozpoczęciu posiłku

^c Hiperglikemia bez widocznego powodu medycznego, dietetycznego, związanego z dawkowaniem insuliny lub problemami z pompą insulinową

W badaniu obejmującym dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1, u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI) - badanie Onset 1 oraz w badaniach, w których stosowano podskórny wlew insuliny (pompa insulinowa, CSII) – badania Onset 4 i Onset 5, nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania FIAsp vs IAsp w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła hiperglikemia. Występowały jednakże znaczne różnice (nieistotne statystycznie) w wartościach numerycznych dla odsetka pacjentów z hiperglikemią zaistniałą w trakcie leczenia niewyjaśnioną (40% vs 25%) oraz dla odsetka pacjentów z hiperglikemią zaistniałą w trakcie leczenia objawową wyjaśnioną (36% vs 50%).

Tabela 21. Wyniki badań RCT dotyczących cukrzycy typu 1 – końcowa dawka insuliny

Sposób podania insuliny	Badanie	Schemat podawania FIASp	OL [tyg.]	FIAsp		IASp pre		Porównanie grup MD [95% CI]	p
				N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Końcowa całkowita dobową dawkę insuliny [U/kg]									
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	386	0,909 (0,447)	380	0,922 (0,421)	-0,01 [-0,07; 0,05]	bd
			52	386	0,900 (0,472)	380	0,939 (0,443)	-0,04 [-0,10; 0,03]	bd
		POST ^b	26	377	0,929 (0,424)	380	0,922 (0,421)	0,01 [-0,05; 0,07]	bd

	Badanie	Schemat	OL [tyg.]	FIAsp		IAsp pre		Porównanie grup	p
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	25	0,60 (0,17)	12	0,60 (0,11)	0,00 [-0,09; 0,09]	bd
	Onset 5		16	236	0,63 (0,24)	236	0,61 (0,23)	0,02 [-0,02; 0,06]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	261	nd	248	nd	0,02 [-0,02; 0,05]	p = 0,70 I ² = 0%
Końcowa dobową dawkę insuliny bazalnej [U/kg]									
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	386	0,449 (0,270)	380	0,467 (0,232)	-0,02 [-0,05; 0,02]	bd
			52	386	0,466 (0,329)	380	0,474 (0,255)	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd
		POST ^b	26	377	0,483 (0,262)	380	0,467 (0,232)	0,02 [-0,02; 0,05]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	25	0,28 (0,10)	12	0,29 (0,04)	-0,01 [-0,06; 0,04]	bd
	Onset 5		16	236	0,30 (0,12)	236	0,30 (0,11)	0,00 [-0,02; 0,02]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	261	nd	248	nd	-0,002 [-0,02; 0,02]	p = 0,69 I ² = 0%
Końcowa dobową dawkę insuliny bolusowej [U/kg]									
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	386	0,460 (0,295)	380	0,454 (0,272)	0,01 [-0,03; 0,05]	bd
			52	386	0,434 (0,252)	380	0,466 (0,271)	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd
		POST ^b	26	377	0,447 (0,273)	380	0,454 (0,272)	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	25	0,32 (0,12)	12	0,31 (0,11)	0,01 [-0,07; 0,09]	bd
	Onset 5		16	236	0,33 (0,17)	236	0,31 (0,16)	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	261	nd	248	nd	0,02 [-0,01; 0,05]	p = 0,81 I ² = 0%

^a Insulina podawana 0-2 min przed rozpoczęciem posiłku

^b Insulina podawana 20 min po rozpoczęciu posiłku

W badaniu obejmującym dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1, u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI) - badanie Onset 1 oraz w badaniach, w których stosowano podskórny wlew insuliny (pompa insulinowa, CSII) – badania Onset 4 i Onset 5, nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania FIAsp vs IAsp w zakresie końcowej dobowej dawki insuliny.

Tabela 22. Wyniki badań RCT dotyczących cukrzycy typu 1 – przyrost masy ciała

Sposób podania insuliny	Badanie	Schemat podawania FIAsp	OL [tyg.]	FIAsp		IAsp pre		Porównanie grup MD [95% CI]	p
				N	LSM (SE)	N	LSM (SE)		
Zmiana masy ciała [kg]									
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	378	0,67 (bd)	378	0,55 (bd)	0,12 [-0,30; 0,55]	0,7176 ^c
			52	378	1,18 (bd)	378	1,05 (bd)	0,13 [-0,38; 0,65]	NS
		POST ^b	26	371	0,70 (bd)	378	0,55 (bd)	0,16 [-0,27; 0,58]	0,7655 ^d
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	25	-0,15 (0,3) ^c	12	0,10 (0,45)	-0,25 [-0,53; 0,03]	bd
	Onset 5		16	236	0,36 (bd)	236	0,80 (bd)	-0,43 [-0,81; -0,06]	0,024
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	261	nd	248	nd	-0,31 [-0,54; -0,09]	p = 0,45 I ² = 0%

^a Insulina podawana 0-2 min przed rozpoczęciem posiłku

^b Insulina podawana 20 min po rozpoczęciu posiłku

W badaniu Onset 1 obejmującym dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1, u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI), dla porównania FIAsp vs IAsp nie wykazano statystycznie istotnych różnic w zakresie zmiany masy ciała. W przypadku badań badania Onset 4 i Onset 5, obejmujących pacjentów, u których stosowano podskórny wlew insuliny (pompa insulinowa, CSII), wyniki metaanalizy wykazały statystycznie istotną różnicę na korzyść FIAsp.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniach RCT dotyczących cukrzycy typu 1

Sposób podania insuliny	Badanie	Schemat podania FIAsp	OL [tyg.]	FIAsp	IAsp pre	Porównanie grup		P
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	
Zgony								
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	0/386 (0)	0/380 (0)	nd	nd	nd
			52	0/386 (0)	1/380 (<1) ^a	0,33 [0,01; 8,03]	-0,003 [-0,01; 0,005]	bd
		POST ^b	26	1/377 (<1) ^p	0/380 (0)	3,02 [0,12; 73,99]	0,003 [-0,005; 0,01]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	0/25 (0)	0/12 (0)	nd	nd	bd
	Onset 5		16	0/236 (0)	0/236 (0)	nd	nd	bd
TEAE ogółem								
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	284/386 (74)	285/380 (75)	0,98 [0,90; 1,07]	-0,01 [-0,08; 0,05]	bd
			52	324/386 (84)	320/380 (84)	0,997 [0,94; 1,06]	-0,003 [-0,05; 0,05]	bd
		POST ^b	26	264/377 (70)	285/380 (75)	0,93 [0,86; 1,02]	-0,05 [-0,11; 0,01]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	15/25 (60)	6/12 (50)	1,20 [0,63; 2,30]	0,10 [-0,24; 0,44]	bd
	Onset 5		16	165/236 (70)	155/236 (66)	1,06 [0,94; 1,21]	0,04 [-0,04; 0,13]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	180/261 (69)	161/248 (65)	1,07 [0,95; 1,21]	0,05 [-0,04; 0,13]	p = 0,72 I ² = 0%
TEAE prowadzące do utraty z badania								
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	5/386 (1)	2/380 (1)	2,46 [0,48; 12,61]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
			52	5/386 (1)	4/380 (1)	1,23 [0,33; 4,55]	0,002 [-0,01; 0,02]	bd
		POST ^b	26	4/377 (1)	2/380 (1)	2,02 [0,37; 10,94]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	1/25 (4)	0/12 (0)	1,50 [0,07; 34,33]	0,04 [-0,10; 0,18]	bd
	Onset 5		16	0/236 (0)	1/236 (<1)	0,33 [0,01; 8,14]	-0,004 [-0,02; 0,01]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	1/261 (<1)	1/248 (<1)	0,69 [0,09; 5,60]	-0,001 [-0,02; 0,01]	p = 0,51 I ² = 0%
TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki								
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	11/386 (3)	7/380 (2)	1,55 [0,61; 3,95]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
			52	17/386 (4)	16/380 (4)	1,05 [0,54; 2,04]	0,002 [-0,03; 0,03]	bd
		POST ^b	26	10/377 (3)	7/380 (2)	1,44 [0,55; 3,74]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	0/25 (0)	0/12 (0)	nd	nd	bd
	Onset 5		16	5/236 (2)	3/236 (1)	1,67 [0,40; 6,89]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	5/261 (2)	3/248 (1)	1,45 [0,39; 5,39]	0,01 [-0,02; 0,03]	p = 0,57 I ² = 0%
TEAE poważne								
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	23/386 (6)	20/380 (5)	1,13 [0,63; 2,03]	0,01 [-0,03; 0,04]	bd
			52	37/386 (10)	31/380 (8)	1,17 [0,74; 1,85]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd
		POST ^b	26	29/377 (8)	20/380 (5)	1,46 [0,84; 2,54]	0,02 [-0,01; 0,06]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	1/25 (4)	0/12 (0)	1,50 [0,07; 34,33]	0,04 [-0,10; 0,18]	bd
	Onset 5		16	4/236 (2)	4/236 (2)	1,00 [0,25; 3,95]	0,00 [-0,02; 0,02]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	5/261 (2)	4/248 (2)	1,07 [0,31; 3,76]	0,003 [-0,02; 0,03]	p = 0,82 I ² = 0%
TEAE prawdopodobnie związane z leczeniem								
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	18/386 (5)	22/380 (6)	0,81 [0,44; 1,48]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
			52	28/386 (7)	29/380 (8)	0,95 [0,58; 1,57]	-0,004 [-0,04; 0,03]	bd
		POST ^b	26	25/377 (7)	22/380 (6)	1,15 [0,66; 2,00]	0,01 [-0,03; 0,04]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	0/25 (0)	0/12 (0)	nd	nd	bd
	Onset 5		16	7/236 (3)	5/236 (2)	1,40 [0,45; 4,35]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	7/261 (3)	5/248 (2)	1,29 [0,44; 3,80]	0,01 [-0,02; 0,04]	p = 0,62 I ² = 0%
TESAE ogółem								
MDI	Onset 1	PRE ^a	26	19/386 (5)	22/380 (6)	0,85 [0,47; 1,54]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
			52	35/386 (9)	33/380 (9)	1,04 [0,66; 1,64]	0,004 [-0,04; 0,04]	bd
		POST ^b	26	28/377 (7)	22/380 (6)	1,28 [0,75; 2,20]	0,02 [-0,02; 0,05]	bd
CSII	Onset 4	PRE ^a	6	0/25 (0)	0/12 (0)	nd	nd	bd

Sposób podania insuliny	Badanie	Schemat podania FIASp	OL [tyg.]	FIASp	IAsp pre	Porównanie grup		P
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	
	Onset 5		16	5/236 (2)	8/236 (3)	0,63 [0,21; 1,88]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
	Metaanaliza Onset 4 i 5		6-16	5/261 (2)	8/248 (3)	0,62 [0,21; 1,78]	-0,01 [-0,04; 0,02]	p = 0,91 I ² = 0%

^a Insulina podawana 0-2 min przed rozpoczęciem posiłku

^b Insulina podawana 20 min po rozpoczęciu posiłku

bd – brak danych, **TEAEs** – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse events), **nd** – nie dotyczy, **TESAEs** - ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent serious adverse events)

Wyniki badań RCT dotyczących cukrzycy typu 1 dla porównania FIASp vs IAsp nie wykazały istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem - TEAEs, TEAEs prowadzące do utraty z badania, poważne TEAEs, TEAEs prawdopodobnie związane z leczeniem, TEAEs prowadzące do redukcji dawki, ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TESAEs), zgony ogółem (u pacjentów przyjmujących FIASp odnotowano 1 zgon – wystąpił on w badaniu Onset 1 w grupie przyjmującej FIASp po rozpoczęciu posiłku).

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniach RCT dotyczących cukrzycy typu 1 w odniesieniu do szczegółowych TEAEs raportowanych u ≥5% pacjentów

Zdarzenie niepożądane	Sposób podania insuliny	Badanie	Schemat podania FIASp	OL [tyg.]	FIASp	IAsp pre	Porównanie grup	
					n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/ NNT [95% CI]
Biegunka	MDI	Onset 1	PRE	26	21/386 (5)	18/380 (5)	1,15 [0,62; 2,12]	0,01 [-0,02; 0,04]
				52	27/386 (7)	27/380 (7)	0,98 [0,59; 1,65]	-0,001 [-0,04; 0,04]
			POST	26	12/377 (3)	18/380 (5)	0,67 [0,33; 1,38]	-0,02 [-0,04; 0,01]
Błędy w aplikacji leku	MDI	Onset 1	PRE	26	17/386 (4)	19/380 (5)	0,88 [0,47; 1,67]	-0,01 [-0,04; 0,02]
				52	23/386 (6)	23/380 (6)	0,98 [0,56; 1,72]	-0,001 [-0,03; 0,03]
			POST	26	19/377 (5)	19/380 (5)	1,01 [0,54; 1,87]	0,0004 [-0,03; 0,03]
Ból głowy	MDI	Onset 1	PRE	26	29/386 (8)	32/380 (8)	0,89 [0,55; 1,44]	-0,01 [-0,05; 0,03]
				52	37/386 (10)	45/380 (12)	0,81 [0,54; 1,22]	-0,02 [-0,07; 0,02]
			POST	26	26/377 (7)	32/380 (8)	0,82 [0,50; 1,35]	-0,02 [-0,05; 0,02]
	CSII	Onset 5	PRE	16	11/236 (5)	6/236 (3)	1,83 [0,69; 4,88]	0,02 [-0,01; 0,05]
Ból jamy ustnej i gardła	MDI	Onset 1	PRE	52	17/386 (4)	23/380 (6)	0,73 [0,40; 1,34]	-0,02 [-0,05; 0,02]
Ból pleców	MDI	Onset 1	PRE	26	20/386 (5)	13/380 (3)	1,51 [0,76; 3,00]	0,02 [-0,01; 0,05]
				52	28/386 (7)	20/380 (5)	1,38 [0,79; 2,40]	0,02 [-0,01; 0,05]
	CSII	Onset 4	PRE	6	2/25 (8)	0/12 (0)	2,50 [0,13; 48,36]	0,08 [-0,07; 0,23]
Grypa	MDI	Onset 1	PRE	26	13/386 (3)	25/380 (7)	0,51 [0,27; 0,99]	NNT = 32 [16; 732]
				52	22/386 (6)	37/380 (10)	0,59 [0,35; 0,97]	NNT = 25 [13; 378]
			POST	26	11/377 (3)	25/380 (7)	0,44 [0,22; 0,89]	NNT = 28 [15; 156]
	CSII	Onset 5	PRE	16	11/236 (5)	6/236 (3)	1,83 [0,69; 4,88]	0,02 [-0,01; 0,05]
Choroby grypopodobne	CSII	Onset 4	PRE	6	2/25 (8)	0/12 (0)	2,50 [0,13; 48,36]	0,08 [-0,07; 0,23]
Infekcje wirusowe	MDI	Onset 1	PRE	52	19/386 (5)	14/380 (4)	1,34 [0,68; 2,63]	0,01 [-0,02; 0,04]
Kaszel	MDI	Onset 1	PRE	52	17/386 (4)	20/380 (5)	0,84 [0,45; 1,57]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Nieżyt żołądka i jelit	MDI	Onset 1	PRE	52	21/386 (5)	17/380 (4)	1,22 [0,65; 2,27]	0,01 [-0,02; 0,04]
				CSII	Onset 5	PRE	16	12/236 (5)
Nudności	MDI	Onset 1	PRE	26	19/386 (5)	16/380 (4)	1,17 [0,61; 2,24]	0,01 [-0,02; 0,04]
				52	28/386 (7)	23/380 (6)	1,20 [0,70; 2,04]	0,01 [-0,02; 0,05]
			POST	26	19/377 (5)	16/380 (4)	1,20 [0,63; 2,29]	0,01 [-0,02; 0,04]

Zdarzenie niepożądane	Sposób podania insuliny	Badanie	Schemat podania FIASp	OL [tyg.]	FIASp	IAsp pre	Porównanie grup	
					n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/ NNT [95% CI]
Reakcje alergiczne	MDI	Onset 1	PRE	26	38/386 (10)	38/380 (10)	0,98 [0,64; 1,51]	-0,002 [-0,04; 0,04]
				52	53/386 (14)	56/380 (15)	0,93 [0,66; 1,32]	-0,01 [-0,06; 0,04]
	CSII	Onset 4	PRE	26	31/377 (8)	38/380 (10)	0,82 [0,52; 1,29]	-0,02 [-0,06; 0,02]
				6	2/25 (8)	2/12 (17)	0,48 [0,08; 3,01]	-0,09 [-0,32; 0,15]
Reakcje nadwrażliwości w miejscu iniekcji	CSII	Onset 5	PRE	16	16/236 (7)	7/236 (3)	2,29 [0,96; 5,45]	0,04 [-0,001; 0,08]
Wymioty	MDI	Onset 1	PRE	52	19/386 (5)	25/380 (7)	0,75 [0,42; 1,34]	-0,02 [-0,05; 0,02]
Zapalenie górnych dróg oddechowych	MDI	Onset 1	PRE	26	35/386 (9)	29/380 (8)	1,19 [0,74; 1,90]	0,01 [-0,02; 0,05]
				52	56/386 (15)	40/380 (11)	1,38 [0,94; 2,02]	0,04 [-0,01; 0,09]
	CSII	Onset 4	PRE	26	28/377 (7)	29/380 (8)	0,97 [0,59; 1,60]	-0,002 [-0,04; 0,04]
				6	0/25 (0)	1/12 (8)	0,17 [0,01; 3,81]	-0,08 [-0,26; 0,10]
				16	17/236 (7)	12/236 (5)	1,42 [0,69; 2,90]	0,02 [-0,02; 0,06]
				16	17/261 (7)	13/248 (5)	1,24 [0,63; 2,44]	0,01 [-0,03; 0,06] p = 0,19, I ² = 42%
Zapalenie nosogardzieli	MDI	Onset 1	PRE	26	78/386 (20)	74/380 (19)	1,04 [0,78; 1,38]	0,01 [-0,05; 0,06]
				52	128/386 (33)	120/380 (32)	1,05 [0,86; 1,29]	0,02 [-0,05; 0,08]
	CSII	Onset 4	PRE	26	90/377 (24)	74/380 (19)	1,23 [0,93; 1,61]	0,04 [-0,01; 0,10]
				6	3/25 (12)	1/12 (8)	1,44 [0,17; 12,44]	0,04 [-0,17; 0,24]
Zapalenie układu moczowego	MDI	Onset 1	PRE	52	20/386 (5)	18/380 (5)	1,09 [0,59; 2,04]	0,004 [-0,03; 0,04]
Zapalenie zatok	MDI	Onset 1	PRE	52	19/386 (5)	28/380 (7)	0,67 [0,38; 1,18]	-0,02 [-0,06; 0,01]

Wyniki badań RCT dotyczących cukrzycy typu 1 dla porównania FIASp vs IAsp nie wykazały istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do większości szczegółowych TEAEs raportowanych u $\geq 5\%$ pacjentów. Jedyną zaobserwowaną różnicą istotną statystycznie był niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła grypa u pacjentów, u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI) (FIAsp PRE vs IAsp: 3% vs 7% dla 26-tyg. okresu obserwacji, 6% vs 10% dla 52-tyg. okresu obserwacji; FIASp POST vs IAsp: 3% vs 7%). Jednakże u pacjentów z ciągłym podskórnym wlewem insuliny (pompa insulinowa, CSII) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego, a wartości numeryczne były na niekorzyść ocenianej interwencji (5% vs 3% dla 16-tyg. okresu obserwacji).

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych u pacjentów, u których stosowano FIASp należały zapalenie nosogardzieli (MDI: FIASp PRE vs IAsp: 20% vs 19% dla 26-tyg. okresu obserwacji, 33% vs 32% dla 52-tyg. okresu obserwacji; FIASp POST vs IAsp: 24% vs 19%, CSI: 12% vs 8% dla 6-tyg. okresu obserwacji) i reakcje alergiczne (MDI: FIASp PRE vs IAsp: 10% vs 10% dla 26-tyg. okresu obserwacji, 14% vs 15% dla 52-tyg. okresu obserwacji; FIASp POST vs IAsp: 8% vs 10%; CSI: 8% vs 17% dla 6-tyg. okresu obserwacji).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Brak.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL Fiasp

Do działań niepożądanych występujących bardzo często (tj. $\geq 1/10$) należą: hipoglikemia.

Do działań niepożądanych występujących często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, objawy alergii skórnej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

Hipoglikemia może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności i (lub) drgawek, a w następstwie do przemijającego lub trwałego upośledzenia czynności mózgu, a nawet do śmierci. Objawy hipoglikemii zwykle pojawiają się nagle. Mogą to być: zimne poty, chłodna blada skóra, zmęczenie, pobudzenie nerwowe lub drżenia, niepokój, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, stan splątania, zaburzenia koncentracji, senność, uczucie silnego głodu, zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i kołatanie serca.

URPL

Na stronie URPL odnaleziono 2 komunikaty dotyczące produktu leczniczego Fiasp – z 30.03.2018 oraz 16.04.2018 r.. Komunikaty dotyczyły zmiany barwy iniekcji insuliny Fiasp z żółtej na czerwono-żółtą w związku ze stwierdzonymi przypadkami, w których pacjenci przez pomyłkę wstrzykiwali sobie Fiasp zamiast insuliny długodziałającej Tresiba lub na odwrót oraz potencjalnego ryzyka pomylenia insuliny Fiasp z insuliną Tresiba ze względu na podobieństwo wstrzykiwaczy (penów) oraz opakowań obydwu produktów leczniczych. Błędne podanie insuliny może doprowadzić do wystąpienia epizodu hipoglikemii lub hiperglikemii. Nowa wersja kolorystyczna opakowania produktu leczniczego Fiasp zgodnie z informacją w komunikacie z 16.04.2018 r. miała być dostępna na rynku polskim od końca czerwca 2018 roku.

EMA

Na stronie EMA odnaleziono komunikat z 23.03.2018 r. dotyczący zmiany barwy iniekcji insuliny Fiasp w celu uniknięcia pomyłek z insuliną Tresiba.

FDA

Na stronie agencji FDA nie odnaleziono alertów bezpieczeństwa dotyczących stosowania szybko działającej insuliny aspart (Fiasp).

4.3. Komentarz Agencji

Hipoteza badawcza badań RCT włączonych do AKL wnioskodawcy, dotyczących pacjentów dorosłych z cukrzycą typu 1, w stosunku do pierwszorzędnego punktu końcowego tj. redukcji poziomu HbA1c, była hipotezą *non-inferiority*. Wyniki badań potwierdziły, że FIASp nie jest gorszy niż IAsp w stosunku do tego punktu końcowego. Po potwierdzeniu hipotezy *non-inferiority* dla pozostałych punktów końcowych testowano także hipotezę *superiority*. W przypadku celu terapeutycznego wskazywanego przez wytyczne kliniczne dotyczące leczenia cukrzycy, w tym polskie wytyczne PTD 2019, tj. wyrównania glikemii wyrażonej wartością HbA1c do wartości nie wyższej niż 7,0%, w przypadku FIASp stosowanego przed posiłkiem (FIAsp PRE) w postaci wielokrotnych wstrzyknięć insuliny (MDI) wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej interwencji. Należy jednak zwrócić uwagę, że różnica w odsetku pacjentów zaobserwowana dla 26-tygodniowego okresu leczenia (33% vs 28%), nie utrzymała się w dłuższym 52-tygodniowym okresie leczenia (23% vs 24%).

W przypadku FIASp stosowanego po rozpoczęciu posiłku (FIAsp POST) podawanego przez MDI nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic względem IAsp w odsetku pacjentów z docelowym poziomem HbA1c $<7,0\%$, a wartości numeryczne były niższe w grupie ocenianej (23% vs 28%). Należy zwrócić przy tym uwagę, że dla takich punktów końcowych jak docelowy poziom HbA1c $<7,0\%$ i brak hipoglikemii ciężkiej, docelowy poziom HbA1c $\leq 6,5\%$, docelowy poziom HbA1c $\leq 6,5\%$ i brak hipoglikemii ciężkiej, docelowy poziom HbA1c $\leq 6,5\%$ i brak hipoglikemii ciężkiej i przyrostu masy ciała $<3,0\%$, zaobserwowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść FIASp POST.

Wyniki badania Onset 1 dotyczące odsetka pacjentów z poszczególnymi rodzajami hipoglikemii przemawiają na korzyść FIASp PRE, a w przypadku kilku punktów końcowych także na korzyść FIASp POST w porównaniu do IAsp. Należy jednak zwrócić uwagi, że różnice w odsetku pacjentów, u których wystąpiły poszczególne rodzaje hipoglikemii są niewielkie, a w przypadku części punktów końcowych, dla których wykazano istotne statystycznie różnice w odsetku pacjentów (np. hipoglikemia ogółem: 97-98% vs 99%, hipoglikemia dzienna ciężka lub potwierdzona: 92-94% vs 97%), nie wykazano takich różnic dla częstości występowania hipoglikemii na pacjenta na rok (np. hipoglikemia ogółem: RR=1,03 (95%CI: 1,02; 1,05); hipoglikemia dzienna ciężka lub potwierdzona: RR=1,03 (95%CI: 0,90; 1,18)). Ponadto w Streszczeniu EPAR dla ogółu społeczeństwa,

zawierającym główne wnioski z raportu EPAR EMA/CHMP/50360/2017 zwrócono uwagę, że „hipoglikemia występowała częściej w ciągu pierwszych 2 godzin po podaniu dawki leku Fiasp”.

Dla FIASp stosowanego w ciągłym podskórnym wlewie insuliny (pompa insulinowa, CSII) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów z docelowym poziomem HbA1c <7,0% (metaanaliza badań Onset 4 i Onset 5: 22 vs 23%). Nie wykazano także istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów z hipoglikemią, zarówno w poszczególnych badaniach, jak i w ich metaanalizie. Należy jednak zwrócić uwagę, mimo iż wyniki metaanalizy badań Onset 4 i Onset 5 nie wykazały istotnych statystycznie różnic w występowaniu epizodów hipoglikemii na pacjenta na rok, to wyniki badań Onset 4 i Onset 5 były bardzo zróżnicowane w tym zakresie. W badaniu Onset 4 dla większości rodzajów hipoglikemii częstość występowania epizodów hipoglikemii na pacjenta na rok w grupie FIASp była dwukrotnie wyższa niż w grupie IAsp, podczas gdy w badaniu Onset 5 nieco niższa lub różnice nie osiągały istotności statystycznej. Powyższe rozbieżności mogą być związane ze znacznie krótszym okresem leczenia i mniejszą liczebnością grupy w badaniu Onset 4 niż w badaniu Onset 5, niemniej jednak wyniki dotyczące FIASp stosowanego w ciągłym podskórnym wlewie insuliny należy uznać za niejednoznaczne.

Profil bezpieczeństwa FIASp i IAsp wydaje się być porównywalny. Wyniki badań RCT nie wykazały istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem ani w odniesieniu do większości szczegółowych TEAEs raportowanych u $\geq 5\%$ pacjentów. Jedyną zaobserwowaną istotną statystycznie różnicą był niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła grypa, w grupie stosującej wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI), jednakże u pacjentów z ciągłym podskórnym wlewie insuliny (pompa insulinowa, CSII) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego, a wartości numeryczne były na niekorzyść ocenianej interwencji.

Wśród szczegółowych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia raportowanych u $\geq 5\%$ pacjentów najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym było zapalenie nosogardzieli (MDI: 20-30% w zależności od okresu leczenia, CSII: 12% dla 6-tyg. okresu leczenia) i reakcje alergiczne (8-14% w zależności od czasu leczenia i sposobu podawania insuliny).

Podsumowując wyniki analizy klinicznej wykazały, że szybciej działająca insulina aspart (FIAsp) nie jest gorsza niż insulina aspart (IAsp) w zakresie kontroli glikemii u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 i cechuje go porównywalny profil bezpieczeństwa. Należy zwrócić uwagę, że o ile w przypadku stosowania FIASp tuż przed posiłkiem, podobnie jak jest stosowany IAsp, dla części punktów końcowych wykazano różnice na korzyść FIASp, to w przypadku stosowania FIASp po rozpoczęciu posiłku, dla większości punktów końcowych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic, dla niektórych punktów końcowych różnice były na korzyść ocenianej interwencji, a dla części punktów – na niekorzyść FIASp. Nie potwierdzono zatem, aby mechanizm działania leku polegający na jego szybszym uwalnianiu do krwi niż tradycyjnej formy insuliny aspart, pozwalał na odniesienie dodatkowych korzyści klinicznych przez pacjentów stosujących lek po rozpoczęciu posiłku. Niemniej jednak potwierdzono, że FIASp stosowany po rozpoczęciu posiłku pozwala kontrolować glikemię nie gorzej niż IAsp.

Pewnym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest brak badań dotyczących skuteczności praktycznej. Ponadto należy zwrócić uwagę, że przedłożone analizy obejmują tylko pacjentów dorosłych, co jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym FIASp, niemniej jednak wnioskowane wskazanie nie zawiera ograniczenia wieku pacjentów (leczenie cukrzycy typu 1). Ze względu na brzmienie wnioskowanego wskazania refundacyjnego, potencjalne rozszerzenie wskazania rejestracyjnego o populację pediatryczną, na którą to możliwość wskazują m.in. międzynarodowe wytyczne ISPAD 2018, mogłoby skutkować tym, że lek będzie refundowany także u pacjentów pediatrycznych, nie uwzględnionych w analizach wnioskodawcy ze względu na aktualne wskazanie rejestracyjne FIASp.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności leku Fiasp (szybciej działająca insulina aspart) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 (T1DM).

Technika analityczna

W zależności od porównywanej interwencji przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) lub analizę minimalizacji kosztów (CMA). Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 25. Metodyka analizy (na podstawie AE wnioskodawcy, str. 15)

Porównanie	Metodyka analizy
FIAsp pre vs IAsp – MDI	CUA
FIAsp post vs IAsp – MDI	CMA
FIAsp vs IAsp – CSII	CMA

Skróty: CMA – analiza minimalizacji kosztów; CSII – ciągły podskórny wlew insuliny; CUA – analiza kosztów-użyteczności; FIAsp – szybciej działająca insulina aspart; FIAsp post – FIAsp stosowany po posiłku; FIAsp pre – FIAsp stosowany przed posiłkiem; IAsp – insulina aspart; MDI – wielokrotne wstrzyknięcia dzienne

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano z szybko działającą insuliną aspart (IAsp).

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

W analizie użyteczności kosztów przyjęto dożywotni horyzont czasowy (56 lat), natomiast w analizie minimalizacji kosztów przyjęto horyzont czasowy równy 1 rok.

Dyskontowanie

W analizie przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

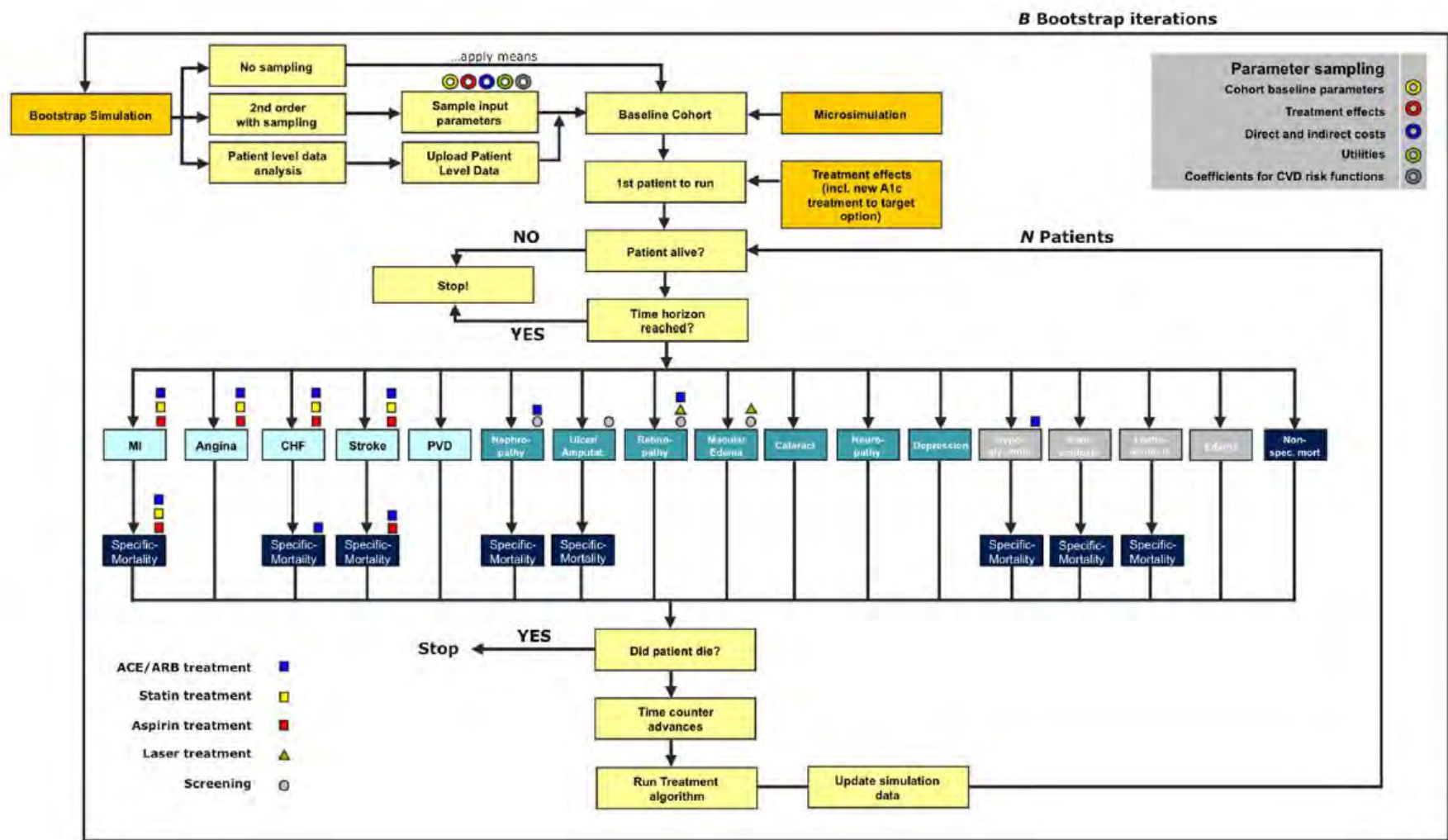
Model

Dostarczony przez wnioskodawcę model CMA został przygotowany w postaci skoroszytu programu MS Excel, natomiast model CUA w *The CORE Diabetes Model* dostępnym za pośrednictwem strony internetowej www.core-diabetes.com. Model CORE jest kompleksowym modelem Markowa z pamięcią, który umożliwia analizę wpływu stosowania interwencji u pacjentów z cukrzycą na koszty generowane przez tę jednostkę chorobową, a także na jakość i długość życia osób nią dotkniętych. Prawdopodobieństwa przejścia w modelu zależne są od wielu czynników takich jak: stan zdrowotny w jakim znajduje się dany pacjent, charakterystyka pacjenta (wiek, płeć, poziom HbA1c, historia przebytych chorób itp.), czas jaki upłynął od rozpoczęcia choroby czy też czas przebywania w danym stanie zdrowotnym.

Model CORE składa się z 16 submodeli, których zadaniem jest symulacja istotnych powikłań cukrzycowych, do których należą: zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, niewydolność zastoinowa serca, udar mózgu, choroba naczyń obwodowych, neuropatia, stopa cukrzycowa, retinopatia cukrzycowa, obrzęk plamki, zaćma,

nefropatia, hipoglikemia, kwasica ketonowa (tylko dla T1DM), kwasica mleczanowa (tylko dla T2DM), depresja, śmiertelność z przyczyn innych niż wymienione. Długość cyklu wynosi 1 rok, z wyjątkiem dwóch submodeli: dla stopy cukrzycowej przyjęto cykl o długości 1 miesiąca, natomiast dla hipoglikemii przyjęto długość cyklu wynoszącą 3 miesiące. W modelu przyjęto domyślne wartości dla parametrów dotyczących prawdopodobieństwa przejść, progresji charakterystyk pacjentów z czasem oraz użyteczności stanów zdrowotnych.

Rysunek 1. Uproszczony schemat modelu CORE (na podstawie AE wnioskodawcy, str. 23)



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Randomizowane badania kliniczne włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (Onset 1, Onset 4, Onset 5) testowały hipotezę *non-inferiority* dla pierwszorzędownego punktu końcowego tj. redukcji poziomu HbA1c. Po potwierdzeniu tej hipotezy dla pozostałych punktów końcowych testowano hipotezę *superiority*. Istotną statystycznie różnicę na korzyść wnioskowanej technologii lekowej odnotowano dla punktu końcowego dotyczącego zmniejszenia poziomu HbA1c <7% – porównanie FIAsp pre vs IAsp stosowanych za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć podskórnych (MDI). Dla pozostałych porównań, tj. FIAsp post vs IAsp (MDI) oraz FIAsp vs IAsp stosowanych za pomocą pompy insulinowej nie obserwowano różnic IS dla wspomnianego wcześniej punktu końcowego stanowiącego cel terapeutyczny w leczeniu cukrzycy. Szczegółowe informacje podsumowujące skuteczność kliniczną wnioskowanej technologii lekowej przedstawione zostały w rozdz. 4.3 AWA.

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględnione zostały następujące kategorie kosztów:

- W ramach CUA
 - koszty insulinoterapii,
 - koszty powikłań,
 - koszty prewencji powikłań,
- W ramach CMA
 - koszty insulinoterapii.

Analitycy Agencji uznali, iż w aktualnie analizowanym problemie decyzyjnym dla każdego z porównań, najodpowiedniejszą techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów (porz. 5.3, AWA), w związku z czym w niniejszej AE przedstawione zostaną jedynie koszty insulinoterapii, natomiast pozostałe koszty dostępne są w AE wnioskodawcy w rozdz. 3.8.

Koszty wnioskowanej technologii

Tabela 26. Koszty preparatu Fiasp (insulina aspart, 100 j./ml)

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF* [zł]	PO	WDN [zł]	WDŚ [zł]
Fiasp, 5 x 3 ml								
Fiasp, 1 x 10 ml								

Skróty: CD – cena detaliczna; CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WDN – wysokość dopłaty NFZ; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności

Lek Fiasp może być stosowany zarówno poprzez wstrzyknięcia podskórne, jak i przy użyciu pompy insulinowej. Aktualnie w Polsce o refundację osobistej pompy insulinowej mogą ubiegać się wyłącznie pacjenci z cukrzycą typu 1, którzy nie ukończyli 26. roku życia. Proces zakupu pompy odbywa się poprzez placówki mające umowę z NFZ w ramach świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie. Dodatkowo finansowane są także zestawy infuzyjne (obejmujące wkłucia, łączniki oraz dreny) dla pacjentów przed i po 26. roku życia, aczkolwiek z różnymi poziomami odpłatności – szczegółowe zasady refundacji określone zostały w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 29 maja 2017 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie (Dz.U. poz. 1061).

Biorąc pod uwagę fakt, iż wybrany komparator, tj. insulina aspart, również może być stosowany za pomocą pompy insulinowej, jej koszt uznano za nieróżniący.

Koszty komparatorów

Przy szacowaniu kosztów komparatorów wnioskodawca uwzględnił populację stosującą insulinę w ramach programu 75+. Na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 27 grudnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 roku oszacowano odpłatności za poszczególne insuliny, natomiast na podstawie komunikatów DGL i Uchwał Rady NFZ pozyskanych z serwisu IKAR pro oszacowano liczbę opakowań zrefundowanych w ramach programu 75+. W tabeli poniżej przedstawiono średnie koszty komparatorów ważone udziałem pacjentów w wieku powyżej 75 lat w całkowitej populacji pacjentów stosujących poszczególne rodzaje insulin.

Tabela 27. Koszty pozostałych insulin uwzględnionych w AE wnioskodawcy [zł]

Rodzaj insuliny	Odpłatność NFZ za 100 IU	Odpłatność pacjenta za 100 IU	NFZ + Pacjent za 100 IU
IDet	9,40	5,82	15,22
IAsp	6,59	2,34	8,94
ILis	6,46	1,55	8,01

Skróty: IAsp – Insulina aspart; IDet – insulina detemir; IGlu – insulina glulizynowa; ILis – insulina lispro

W AE wnioskodawcy insulina detemir została uwzględniona jako insulina bazalna przy wstrzyknięciach podskórnych, natomiast insulina lispro została uwzględniona w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości, gdzie przyjęto jej koszty po stronie komparatora (obecnie jest najtańszą z insulin bolusowych).

Dawkowanie insulin

Dawkowanie insulin stosowanych w ramach wielokrotnych wstrzyknięć dziennych (MDI) oszacowano w oparciu o dane z badania Onset 1, natomiast dawkowanie insulin przy zastosowaniu pompy insulinowej (CSII) oszacowano w oparciu o dane z metaanalizy badań Onset 4 i Onset 5. Dla porównań, dla których przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów uwzględniono identyczne dawkowanie w obu ramionach, co uzasadniono brakiem IS różnic dla tego parametru w badaniach a także ze względu na przyjętą technikę analityczną i założeniu o braku różnic w skuteczności. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Dobowe dawkowanie insulin uwzględnione w AE wnioskodawcy [IU]

MDI (CUA)		MDI (CMA)		CSII	
FIAsp pre	IAsp	FIAsp post	IAsp	FIAsp	IAsp
34,9	38,9	36,6	36,6	49,8	49,8

Skróty: CMA – analiza minimalizacji kosztów; CSII – ciągły podskórny wlew insuliny; CUA – analiza kosztów-użyteczności; FIAsp – szybciej działająca insulina aspart; FIAsp post – FIAsp stosowany po posiłku; FIAsp pre – FIAsp stosowany przed posiłkiem; IAsp – insulina aspart; MDI – wielokrotne wstrzyknięcia dzienne

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Zestaw użyteczności stanów zdrowia uwzględniony w analizie podstawowej (na podstawie AE wnioskodawcy, rozdz. 3.6)

Stan	Użyteczność / zmiana użyteczności	SD	Źródło danych
Cukrzyca typu 1 bez powikłań	0,900 ^a	0,0128	Solli 2010
Zawał mięśnia sercowego (MI) – rok zdarzenia	-0,055 ^b	0,0066	Clarke 2002
Zawał mięśnia sercowego (MI) – kolejne lata po zdarzeniu	0,845 ^a	0,0144	Clarke 2002
Dławica piersiowa (AP)	0,810 ^a	0,0224	Clarke 2002
Zastoinowa niewydolność serca (CHF)	0,792 ^a	0,0334	Clarke 2002
Udar mózgu – rok zdarzenia	-0,164 ^b	0,0563	Clarke 2002

Stan	Użyteczność / zmiana użyteczności	SD	Źródło danych
Udar mózgu – kolejne lata po zdarzeniu	0,736 ^a	0,0577	Clarke 2002
Choroba naczyń obwodowych (PVD)	0,839 ^a	0,0197	Bagust 2005
Mikroalbuminuria	0,900 ^a	0	Założenie wnioskodawcy
Białkomocz	0,852 ^a	0,0254	Bagust 2005
Hemodializa	0,736 ^a	0,0576	Wasserfallen 2004
Dializa otrzewnowa	0,696 ^a	0,0715	Wasserfallen 2004
Transplantacja nerki	0,824 ^{ac}	0	Kiberd 1995
Retinopatia cukrzycowa nieproliferacyjna	0,860 ^a	0,0204	Fenwick 2012
Retinopatia cukrzycowa proliferacyjna	0,830 ^a	0,0203	Fenwick 2012
Obrzęk płamki	0,860 ^a	0,0204	Fenwick 2012
Znaczna utrata wzroku / ślepota	0,826 ^a	0,0283	Clarke 2002
Zaćma	0,884 ^a	0,0148	Lee 2012
Neuropatia	0,816 ^a	0,0189	Bagust 2005
Stopa cukrzycowa	0,730 ^a	0,0229	Bagust 2005
Amputacja – rok zdarzenia	-0,280 ^b	0,0561	Clarke 2002
Amputacja – kolejne lata po zdarzeniu	0,620 ^a	0,0575	Clarke 2002
Znaczna hipoglikemia	-0,012 ^b	0,0015	Currie 2006
Nieznaczna hipoglikemia	-0,004 ^b	0,0018	Currie 2006
Kwasica ketonowa	0 ^b	0	Założenie wnioskodawcy
Kwasica mleczanowa	0 ^b	0	Założenie wnioskodawcy
Obrzęki	0 ^b	0	Założenie wnioskodawcy
Spadek użyteczności przy wzroście BMI o 1 punkt powyżej 25 kg/m ²	-0,006 ^b	0	Bagust 2005

a) użyteczność

b) zmiana użyteczności

c) na podstawie spadku użyteczności $-0,076=0,762-0,838$, wyznaczonego na podstawie badania Kiberd 1995

Dyskontowanie

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

CMA

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej – CMA

Parametr	Wielokrotne wstrzyknięcia dzienne – MDI		Ciągły podskórny wlew insuliny – CSII	
	FIAsp post	IAsp	FIAsp	IAsp
Perspektywa NFZ				
Koszt leczenia [zł]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł] FIAsp vs. komparator	■		■	
Perspektywa NFZ+pacjent				
Koszt leczenia [zł]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł] FIAsp vs. komparator	■		■	

Skróty: CMA – analiza minimalizacji kosztów; CSII – ciągły podskórny wlew insuliny; FIAsp – szybciej działająca insulina aspart; FIAsp post – FIAsp stosowany po posiłku; IAsp – insulina aspart; MDI – wielokrotne wstrzyknięcia dzienne

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy FIAsp jest ■ od komparatora z perspektywy płatnika publicznego, natomiast z perspektywy wspólnej FIAsp ■ – koszt inkrementalny wynosi ■. Dla porównania, w którym wnioskowana technologia lekowa stosowana jest we wstrzyknięciach podskórnych, FIAsp jest ■ od komparatora ■, natomiast dla porównania, w którym stosowany jest za pomocą pompy insulinowej – ■. Różnica w kosztach inkrementalnych między FIAsp stosowanym we wstrzyknięciach a FIAsp stosowanym w pompie wynika z faktu, iż dla szybciej działającej insuliny aspart stosowanej w ciągłym wlewie przyjęto wyższe dawkowanie. Warto podkreślić, że ■

CUA

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej – CUA

Parametr	Wielokrotne wstrzyknięcia dzienne – MDI	
	FIAsp pre	IAsp
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]	■	■
Koszt inkrementalny [zł] IDegAsp vs. komparator	■	
Efekt [QALY]	■	■
Efekt inkrementalny [QALY] IDegAsp vs. komparator	■	
ICUR [zł/QALY] IDegAsp vs. komparator	■	

Parametr	Wielokrotne wstrzyknięcia dzienne – MDI	
	FIAsp pre	IAsp
Perspektywa NFZ+pacjent		
Koszt leczenia [zł]	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [zł] IDegAsp vs. komparator	██████████	
Efekt [QALY]	██████████	██████████
Efekt inkrementalny [QALY] IDegAsp vs. komparator	██████████	
ICUR [zł/QALY] IDegAsp vs. komparator	██████████	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie FIAsp przed posiłkiem w miejsce IAsp jest ██████████ – oszacowany dla ww. porównania ICUR wskazuje na ██████████ zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Według oszacowań wnioskodawcy stosowanie FIAsp jest ██████████ (CMA) oraz ██████████ (CUA) w porównaniu do IAsp z perspektywy NFZ oraz wspólnej. Zgodnie z założeniami dotyczącymi finansowania wnioskowanej technologii lekowej, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej Fiasp znajdzie się w grupie limitowej 14.1: „Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich”, gdzie podstawę limitu stanowi inny preparat (Gensulin N, insulinum humanum, 100 j/ml, 5 wkładów po 3 ml), a zatem kwota refundacji jest uzależniona od podstawy limitu, nie od ceny zbytu netto insuliny aspart. W związku z tym nie można wyznaczyć ceny progowej dla wnioskowanej technologii medycznej z perspektywy płatnika publicznego. Natomiast z perspektywy wspólnej, tj. płatnika i pacjenta, ceny progowe wynoszą:

- dla porównania FIAsp pre vs IAsp (MDI): ██████████ (5x3 ml) oraz ██████████ (1x10 ml)
- dla porównania FIAsp post vs IAsp (MDI): ██████████ (5x3 ml) oraz ██████████ (1x10 ml)
- dla porównania FIAsp vs IAsp (CSII): ██████████ (5x3 ml) oraz ██████████ (1x10 ml)

Dla pierwszego z porównań, tj. FIAsp pre vs IAsp, dla którego przeprowadzono CUA oszacowane ceny progowe są ██████████ od wnioskowanej ceny zbytu netto dla leku Fiasp. W przypadku pozostałych dwóch porównań, dla których przeprowadzono CMA, oszacowane ceny progowe są ██████████ ceny zbytu netto dla leku Fiasp, co wynika z ██████████

W związku z przedstawieniem w AKL wnioskodawcy randomizowanych badań klinicznych, w których wykazano istotne statystycznie różnice dla wybranych punktów końcowych na korzyść wnioskowanej technologii lekowej, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

CMA

W ramach przeprowadzonej przez wnioskodawcę jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano zmiany kosztów insuliny z uwzględnieniem/bez uwzględnienia populacji 75+, uwzględnienie w ramieniu komparatora najtańszej insuliny szybko działającej (insulina lispro) oraz przyjęcie dawkowania komparatora z badań klinicznych. Testowane wartości parametrów nie wpływają na zmianę wnioskowania w każdym z porównań – podjęcie pozytywnej decyzji o objęciu FIAsp refundacją będzie wiązało się z ██████████ dla płatnika publicznego. W przypadku perspektywy wspólnej wykazano ██████████ przy uwzględnieniu dwóch scenariuszy: przyjęcie najtańszej insuliny oraz dawkowania z badania (odpowiednio ██████████ i ██████████ w populacji pacjentów stosujących Fiasp we wstrzyknięciach podskórnych oraz ██████████ i ██████████ w populacji pacjentów stosujących Fiasp w pompie insulinowej). W tych przypadkach oszacowana cena progowa jest

od wnioskowanej ceny zbytu netto dla analizowanego leku (w zależności od opakowania i przyjętego scenariusza, cena ta jest).

CUA

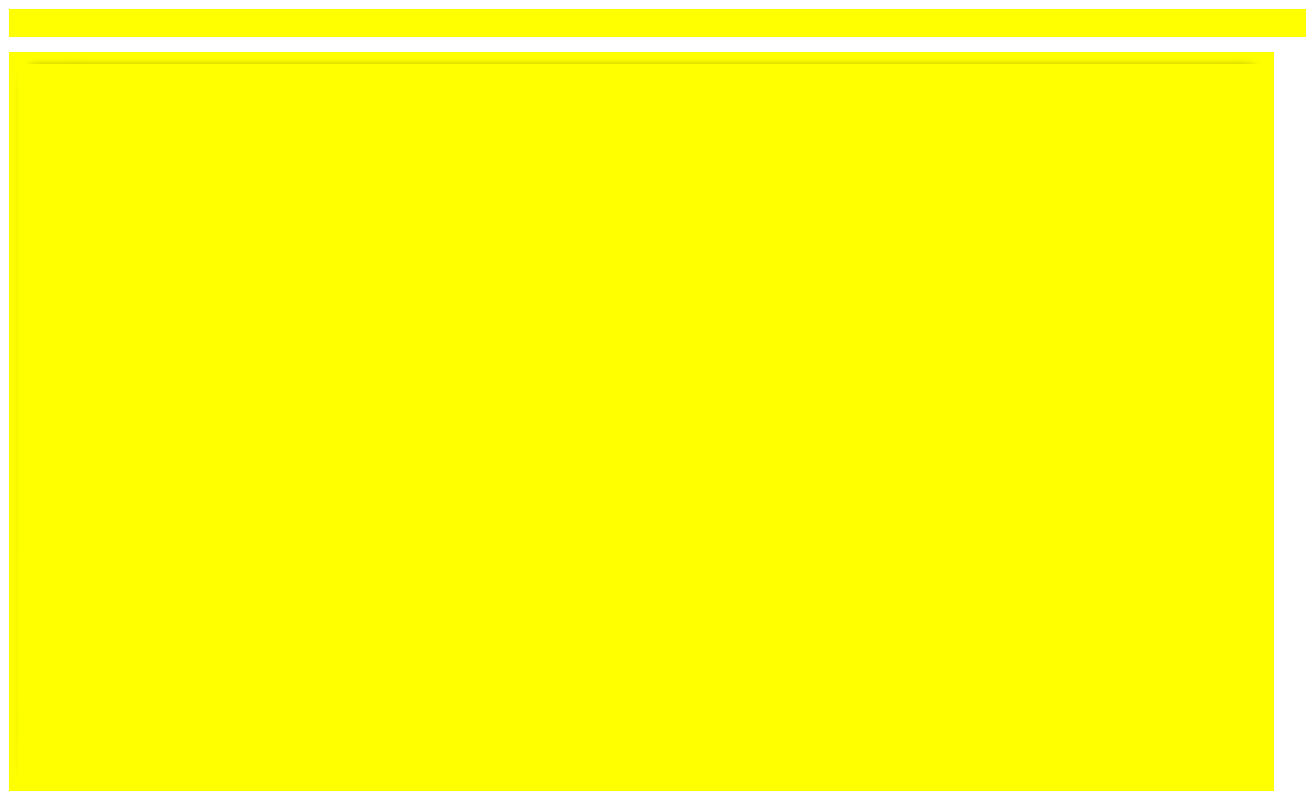
Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała zarówno analizę jednokierunkową jak i analizę probabilistyczną.

Analiza jednokierunkowa

W analizie wrażliwości przetestowano łącznie 19 możliwych scenariuszy uwzględniających takie parametry jak wartość stóp dyskontowych, długość horyzontu czasowego, koszty, użyteczności oraz zmiany parametrów HbA1c i BMI – wszystkie warianty potwierdziły wnioski z analizy podstawowej, wykazując że FIASp jest od komparatorów w każdej z przyjętych perspektyw.

Analiza probabilistyczna

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej FIASp pre (stosowanego przed posiłkiem) względem komparatora, przy założeniu o gotowości do zapłaty na poziomie wartości progu o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7, wynosi zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej. Na poniższym wykresie przedstawiono wynik probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ (wynik z perspektywy wspólnej jest zbieżny).



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Populacja zgodna z ChPL (leczenie cukrzycy u dorosłych), należy jednak zwrócić uwagę, że wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Fiasp nie jest zawężone do pacjentów dorosłych (cukrzyca typu 1) – patrz rozdz. 3.1.5.3.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK/NIE	<p>Analizę kosztów użyteczności przeprowadzono dla porównania FIASp pre vs IAsp (MDI), natomiast dla porównań FIASp post vs IAsp (MDI) oraz FIASp vs IAsp (CSII) przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Mając jednak na względzie nie wykazanie w AKL różnic istotnych klinicznie między poszczególnymi interwencjami, zasadnym wydaje się być przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów dla wszystkich porównań. W piśmie w sprawie niespełniania wymagań minimalnych, Agencja zwróciła się do wnioskodawcy o przeprowadzenie CMA, aczkolwiek nie przesłano stosownych uzupełnień. W związku z powyższym zwrócono się ponownie do wnioskodawcy o uwzględnienie przedstawionych zastrzeżeń, zaznaczając, że niesłuszne jest przeprowadzenie 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 pacjentowi miałby przyjmować wnioskowaną interwencję przed czy po posiłku.</p> <p>Analizy Agencji w ramach obliczeń własnych przeprowadzili CMA dla wskazanych porównań z wykorzystaniem modelu przekazanego przez wnioskodawcę (patrz rozdz. 5.3.4.).</p>
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizy przeprowadzono zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej, ze względu na współpłacenie za leki przez pacjenta.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W ramach CMA przyjęto roczny horyzont czasowy, natomiast w ramach CUA – horyzont dożywotni (56 lat). Biorąc pod uwagę, iż cukrzyca jest chorobą przewlekłą przyjęcie horyzontu dożywotniego jest właściwe.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wartości użyteczności testowano również w ramach analizy wrażliwości.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	W ramach analizy kosztów-użyteczności przeprowadzono analizę jednokierunkową i analizę probabilistyczną, natomiast w ramach analizy minimalizacji kosztów – analizę jednokierunkową.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- W analizie wykorzystano model CORE. Wszystkie ograniczenia tego modelu są również ograniczeniami niniejszego opracowania. Dotyczy to w szczególności założenia, że efekt terapeutyczny oceniony w ograniczonym horyzoncie czasowym jest stały w czasie i będzie utrzymywał się w całym horyzoncie życia chorego (różnice poziomu HbA1c, częstość hipoglikemii);
- Nie zidentyfikowano danych dotyczących użyteczności uwzględnionych powikłań dla cukrzycy typu 1. W konsekwencji w analizie wykorzystano dane dla pacjentów z cukrzycą typu 2, zgodnie z podejściem stosowanym w innych analizach ekonomicznych;

- W analizie założono, że pacjenci z każdego porównywanego ramienia stosują jeden schemat leczenia do końca życia (nie ma modyfikacji opcji leczenia ani dawkowania). W rzeczywistości terapia pacjentów z cukrzycą dostosowywana jest dynamicznie w trakcie jej przebiegu. Uproszczenie to może prowadzić do zaniżania wyników klinicznych uzyskiwanych przez pacjentów w modelu przez ograniczenie możliwości optymalizacji terapii w toku progresji choroby;
- Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, za wyjątkiem hipoglikemii (brak statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy interwencjami ocenianymi w ramach CUA).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wnioskodawca przeprowadził dwa rodzaje analiz ekonomicznych: kosztów-użyteczności oraz minimalizację kosztów w zależności od porównywanych interwencji oraz ich czasu i sposobu podawania (patrz rozdz. 5.1.1.). W uzasadnieniu powyższego podejścia powołano się na wyniki analizy skuteczności klinicznej, w której dla części punktów końcowych wykazano różnice istotne statystycznie. Z kolei struktura modelu CORE uniemożliwia uwzględnienie wszystkich analizowanych w ramach AKL punktów końcowych, m.in. dotyczących zmiany poziomu HbA1c, zmiany BMI, częstości hipoglikemii (w tym hipoglikemii ciężkich i łagodnych rozumianych jako nieciężkie objawowe). W związku z powyższym dla porównania FIASp post vs IAsp (stosowanych we wstrzyknięciach podskórnych) nie było możliwe przeprowadzenie CUA, gdyż wykazane różnice IS między porównywanymi interwencjami nie obejmowały punktów końcowych uwzględnionych w modelu CORE. W kolejnym etapie wyboru przez wnioskodawcę odpowiedniej techniki analitycznej, założono, na podstawie publikacji McClure 2018 dotyczącej użyteczności mierzonych za pomocą kwestionariusza EQ-5D w populacji pacjentów z T2DM, że różnica w efektach zdrowotnych wynosząca więcej niż 0,03 QALY będzie istotna klinicznie i w tym wypadku należy przeprowadzić CUA, w przeciwnym wypadku – CMA. Dla porównania FIASp vs IAsp (stosowanych w pompie insulinowej) różnica w QALY wyniosła -0,004, a więc nie była istotna klinicznie, co więcej – ujemna wartość QALY wskazuje na gorszy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej względem komparatora. W przypadku tego porównania również odstąpiono od przeprowadzenia analizy użyteczności kosztów. Jedynym porównaniem dla którego przeprowadzono CUA było FIASp pre vs IAsp stosowanych we wstrzyknięciach podskórnych, gdyż wykazane różnice IS na korzyść FIASp pre obejmowały punkty końcowe analizowane w modelu CORE, a różnica w QALY wyniosła [redacted].
- Tym samym wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów użyteczności dla porównania FIASp pre vs IAsp bazując na wynikach IS na korzyść wnioskowanej technologii wykazanych w AKL, natomiast nie uwzględnił różnic w efektach na niekorzyść wnioskowanego leku, zakładając porównywalną skuteczność w tym przypadku.
- W opinii analityków Agencji przedstawiona przez wnioskodawcę metodyka wyboru techniki analitycznej w ramach analizy ekonomicznej nie jest w pełni uzasadniona. W stanowisku Europejskiej Agencji Leków (raport oceniający z 10.11.2016 nr EMA/CHMP/50360/2017) zaznaczono, iż *niewielka różnica w redukcji HbA1c między Fiasp i NovoRapid [IAsp – przyp. Agencji] obserwowana u pacjentów z T1DM (...) nie jest uznawana za istotną klinicznie oraz 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 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. Biorąc pod uwagę powyższe, w analizowanym problemie decyzyjnym, najodpowiedniejszą techniką analityczną wydaje się być analiza minimalizacji kosztów.
- Część wyników IS wykazanych w AKL nie jest istotna klinicznie, a ponadto dla analizowanych punktów końcowych obserwowano zarówno wyniki na korzyść jak i na niekorzyść badanej interwencji. Tym samym w opinii analityków AOTMiT wybrana technika analityczna CUA nie jest uprawniona.
- 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. Powyższe

ograniczenia przedstawiano wnioskodawcy dwukrotnie w pismach w sprawie niespełniania wymagań minimalnych, aczkolwiek wnioskodawca nie poprawił analiz w tym zakresie.

- Biorąc pod uwagę powyższe zastrzeżenia dotyczące wiarygodności analizy wnioskodawcy, w niniejszej AWA w ramach obliczeń własnych przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy (rozdz. 5.3.4.).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

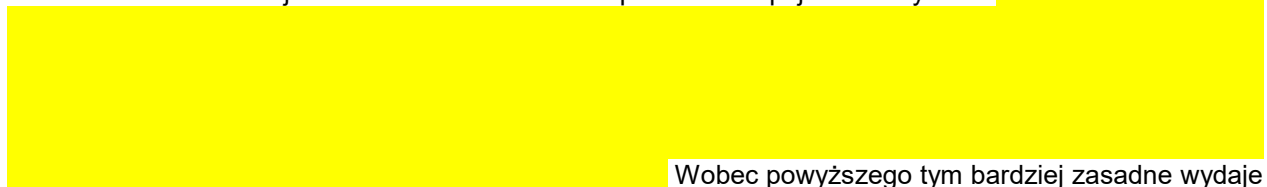
- *Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej, w związku z czym wszystkie ograniczenia analizy efektywności klinicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie;*
- *Dawkowanie insulin określone zostało na podstawie danych z badań randomizowanych. Zużycie leków w trakcie takich badań może jednak odbiegać od standardów realizowanych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Podejście takie zostało przyjęte w wyniku konieczności zestawienia efektów zdrowotnych z odpowiadającym im zużyciem leków. W szczególności różnice w efektywności klinicznej (lub ich brak) zależą od stosunku dawek porównywanych insulin. Zmianie proporcji dawek przy jednoczesnym pozostawieniu różnic w skuteczności mogłoby prowadzić do uzyskania niewiarygodnych wyników;*
- *W analizie uwzględniono fakt, iż część pacjentów (pacjenci w wieku powyżej 75. roku życia) będzie stosować insuliny bezpłatnie. Dane NFZ dotyczące wielkości sprzedaży leków nie są jednak raportowane w podziale na pacjentów powyżej i poniżej 75. roku życia. W konsekwencji stosowne odsetki pacjentów i średnie koszty insulin oszacowano w oparciu o komunikaty DGL oraz Uchwały Rady NFZ. Rzeczywiste udziały sprzedaży w poszczególnych grupach pacjentów mogą nieznacznie odbiegać od przeprowadzonych oszacowań.*

Komentarz analityka Agencji

Wnioskodawca w ramach analizy podstawowej uwzględnił populację 75+, co zawyża koszty dla płatnika publicznego w ramieniu komparatora. Podejście to wydaje się słuszne i zgodne ze stanem faktycznym refundacji leków w Polsce, nie mniej jednak nie jest to założenie konserwatywne. Należy jednak wskazać, iż w ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym nie uwzględniano tej populacji – wyniki wskazują na oszczędności, a więc nie zmienia to wnioskowania z analizy głównej.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Dawkowanie insulin uwzględnione w AE wnioskodawcy zostało ustalone odrębnie dla każdego z porównań, co odbiega od założeń przyjętych w ramach BIA wnioskodawcy, gdzie dawkowanie przyjęte ogólnie na podstawie DDD dla insulin wynoszące 40 IU (rozdz. 6.1.2.). Biorąc jednak pod uwagę, iż dawki przyjęte w AE tylko nieznacznie różnią się od DDD odstąpiono od przedstawiania obliczeń własnych w tym zakresie, gdyż nie zmieniłoby to wnioskowania z analizy wnioskodawcy. Należy także podkreślić, że w analizie minimalizacji kosztów dawkowanie IAsp oraz FIAsp jest identyczne



Wobec powyższego tym bardziej zasadne wydaje się ujednoclenie dawkowania insulin oraz przyjęcie założeń spójnych z BIA, tj. uwzględnienie dawkowania na poziomie 40 IU.

- Wnioskodawca nie uwzględnił kosztów wszystkich, możliwych do zastosowania insulin z poszczególnych grup: insuliny glargine z grupy długodziałających, bazalnych (uwzględniono tylko insulinę detemir) oraz insuliny glulizynowej z grupy szybko działających, bolusowych (uwzględniono insulinę aspart oraz w ramach analizy wrażliwości najtańszą insulinę lispro – patrz rozdz. 5.2.3.). Insuliny mają ten sam limit finansowania, z wyjątkiem leku Semglee (insulina glargine, 5 wstrzykiwaczy po 3 ml), który ma niższą podstawę limitu niż pozostałe insuliny w tej grupie oraz zaczął być finansowany wraz z wejściem w życie Obwieszczenia MZ z 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r. Można przyjąć, że w obu ramionach będzie stosowana ta sama insulina bazalna, więc nie będzie to koszt

różniący, jednak należy mieć na uwadze, iż w przypadku założenia stosowania najtańszej insuliny glargine w ramieniu komparatora (IAsp), wydatki po stronie komparatora będą niższe. Warto też zwrócić uwagę, że w ChPL Levemir (insulina detemir) zwrócono uwagę na możliwość częstszego stosowania insuliny detemir względem glargine w celu osiągnięcia tego samego efektu terapeutycznego: *w badaniu, w którym porównywano Levemir do insuliny glarginy, Levemir mógł być podawany raz lub dwa razy na dobę, podczas gdy insulina glargina podawana była raz na dobę. W badaniu tym 55% pacjentów otrzymujących Levemir ukończyło 52 tygodniowe leczenie stosując Levemir dwa razy na dobę, a więc istnieje prawdopodobieństwo dwukrotnie wyższego dawkowania w przypadku stosowania insuliny detemir co również przełożyłoby się na koszty. W praktyce klinicznej dawkowanie obu tych insulin jest porównywalne, co zostało przedstawione w publikacji Czupryniak 2016 dotyczącej stosowania insuliny glargine 300 j./ml w badaniach randomizowanych i w codziennej praktyce lekarskiej: w badaniach klinicznych dąży się do uzyskania zakładanego celu glikemicznego, zwracając mniejszą uwagę na występowanie hipoglikemii, których obecność niejednokrotnie jest oceniana jako punkt końcowy. Implikuje to stosowanie relatywnie dużych dawek insuliny. Natomiast w codziennej praktyce, co podkreślają zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2016 roku, ryzyko hipoglikemii determinuje cel terapeutyczny u konkretnego pacjenta. Jest to zgodne z zasadą indywidualizacji celów i metod leczenia cukrzycy obecną także w międzynarodowych wytycznych. W związku z tym stosowanie insuliny w warunkach codziennej praktyki jest nieco inne niż w prezentowanych wynikach badań randomizowanych i dane z codziennej praktyki lepiej odzwierciedlają ostateczne efekty leczenia pacjentów z cukrzycą. Podobne różnice istnieją także pomiędzy innymi insulinami bazalnymi (np. przy zastosowaniu insuliny detemir do uzyskania podobnego wyrównania cukrzycy jak w przypadku glarginy wymagana jest dawka wyższa średnio o 35%). W tym przypadku również wykazano rozbieżności pomiędzy wynikami badań randomizowanych i zastosowaniem w codziennej praktyce. Pomimo zwiększonego zapotrzebowania na insulinę detemir w porównaniu z glarginą do osiągnięcia tej samej skuteczności w warunkach badań klinicznych, dawki obu leków stosowane w codziennej praktyce są podobne. Biorąc pod uwagę powyższe informacje można uznać, że założenia wnioskodawcy są akceptowalne i nie przekładają się na wiarygodność wyników.*

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności analizy CMA przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie skrajnych wartości parametrów. Zgodnie z informacją zawartą w AE wnioskodawcy błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

W przypadku CUA wykorzystano model CORE, który został zwalidowany przez jego autorów poprzez niezależne testowanie w dwóch różnych językach programowania – języku oprogramowania zintegrowanym z TreeAge Software oraz w C++. Zidentyfikowane błędy zostały usunięte.

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania FIASp w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1. Odnaleziono dwie analizy ekonomiczne: Russel-Jones 2017 i Leelarathna 2018. W związku z wyborem techniki minimalizacji kosztów w publikacji Leelarathna 2018 nie uwzględniono jej przy walidacji konwergencji. Wyniki analizy Russel-Jones 2017 w zakresie wartości QALY dla poszczególnych interwencji są nieznacznie [redacted] w porównaniu do niniejszej AE, aczkolwiek różnica w QALY jest porównywalna (niniejsza AE: [redacted] QALY vs Russel-Jones: 0,13 QALY). Wnioskodawca zaznaczył, że różnice te mogą wynikać z przyjęcia częściowo odmiennych danych wejściowych, m.in. danych dotyczących śmiertelności w populacji brytyjskiej, uwzględnienia wpływu terapii na dodatkowe punkty końcowe, czy też uwzględnienia różnego czasu dla efektywności terapii.

Walidacja zewnętrzna

Walidację zewnętrzną oparto na dwóch publikacjach (Palmer 2004, McEwan 2014), które szczegółowo opisują i weryfikują sposób działania modelu CORE. Wyniki z powyższych publikacji zostały przedstawione m.in. w analizie weryfikacyjnej Agencji nr OT.4330.9.2019 dotyczącej leku Ozempic (semaglutyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA):

W publikacji Palmer 2004 przedstawiono metodologię i współczynniki determinacji (miara jakości dopasowania modelu) dla walidacji wewnętrznej i zewnętrznej modelu, przy czym była to walidacja starszej wersji modelu niż obecna. Walidację przeprowadzono poprzez sprawdzenie zgodności symulacji z wynikami obserwowanymi w badaniach klinicznych i epidemiologicznych. Współczynniki determinacji wyniosły 0,9574 i 0,9023 odpowiednio dla walidacji wewnętrznej i dla zewnętrznej (R^2 w zakresie 0,9-1,0 świadczy o bardzo dobrym dopasowaniu modelu).

W publikacji McEwan 2014 (...) przedstawiono porównanie wersji 8.5 modelu z wynikami badań klinicznych z uwzględnieniem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Autorzy publikacji przeprowadzili weryfikację i walidację zewnętrzną modelu na podstawie badań dotyczących zarówno cukrzycy typu 1 i cukrzycy typu 2. Przeprowadzono 121 symulacji stratyfikowanych ze względu na długość okresu obserwacji w badaniach. Wyniki otrzymane z przeprowadzonych symulacji były spójne z zaobserwowanymi w poszczególnych badaniach. Dla wszystkich symulacji wartość R^2 wynosiła 0,90. W cukrzycy typu 2 dla walidacji na podstawie badań krótkoterminowych (<15-letni horyzont obserwacji) wartość R^2 wynosiła 0,88, a na podstawie badań długofalowych (<20 lat) – 0,92.

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający. W procesie weryfikacji nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla przedmiotowej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, z którymi można byłoby porównać wyniki ocenianej AE.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Biorąc pod uwagę, że wyniki AKL nie wykazały jednoznacznie przewagi ocenianej interwencji nad komparatorami, analitycy Agencji uznali, że jako prawidłową metodykę należy uznać analizę minimalizacji kosztów dla wszystkich uwzględnionych porównań. W ramach obliczeń własnych przeprowadzono CMA z wykorzystaniem modelu przekazanego przez wnioskodawcę przy założeniu dawkowania na poziomie DDD dla insuliny wynoszącego 40 IU (co jest spójne z założeniami w BIA) oraz przy uwzględnieniu porównania FIAsp vs IAsp stosowanych we wstrzyknięciach lub w pompie insulinowej, bez rozróżnienia na czas podawania insuliny, tj. przed czy po posiłku. Pozostałe parametry modelu nie były modyfikowane.

Tabela 33. Wyniki obliczeń własnych – CMA

Parametr	Wielokrotne wstrzyknięcia dzienne – MDI		Ciągły podskórny wlew insuliny – CSII	
	FIAsp	IAsp	FIAsp	IAsp
Perspektywa NFZ				
Koszt leczenia [zł]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł] FIAsp vs. komparator	■		■	
Perspektywa NFZ+pacjent				
Koszt leczenia [zł]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł] FIAsp vs. komparator	■		■	

Wyniki obliczeń własnych potwierdzają wnioskowanie z analizy głównej – zastosowanie leku Fiasp wiąże się

Należy zwrócić uwagę, że koszty inkrementalne w zależności od sposobu podania insuliny, aczkolwiek same koszty leczenia są ponieważ w przypadku wstrzyknięć podskórnych uwzględniono również koszty insuliny bazalnej (insulina detemir).

Nie jest możliwe oszacowanie ceny progowej z perspektywy NFZ, natomiast z perspektywy wspólnej ceny progowe wynoszą (5x3 ml) oraz (1x10ml), a więc są wnioskowane ceny zbytu netto dla leku Fiasp.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując produkt leczniczy Fiasp (szybciej działająca insulina aspart) z szybko działającą insuliną aspart stosowanych zarówno za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć dziennych, jak i w ciągłym podskórnym wlewie insuliny u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1. Przy wykorzystaniu analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono porównania FIAsp post (po posiłku) vs IAsp stosowanych w ramach wstrzyknięć podskórnych oraz dla porównania FIAsp vs IAsp stosowanym w pompie insulinowej, natomiast przy wykorzystaniu analizy użyteczności kosztów przeprowadzono porównanie FIAsp pre (przed posiłkiem) vs IAsp stosowanych w ramach wstrzyknięć podskórnych. Analitycy Agencji uznali, że zasadną techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów dla wszystkich porównań, gdyż w AKL nie wykazano różnic istotnych klinicznie między poszczególnymi interwencjami. Odnotowano różnice IS m.in. dla Fiasp stosowanego przed posiłkiem dla redukcji poziomu HbA1c, co potwierdziło że lek ten jest nie gorszy od insuliny aspart. W przypadku Fiasp stosowanego po posiłku oraz Fiasp stosowanego za pomocą pompy insulinowej nie odnotowana różnic IS, a dla części punktów końcowych przedstawione wartości numeryczne były na niekorzyść wnioskowanej technologii lekowej. W związku z powyższym przeprowadzono obliczenia własne uwzględniające analizę minimalizacji kosztów przy założeniu dawkowania na poziomie DDD insuliny wynoszące 40 IU oraz przy braku rozróżnienia na FIAsp stosowany przed lub po posiłku.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy FIAsp jest [redacted] od komparatora z perspektywy płatnika publicznego, natomiast z perspektywy wspólnej FIAsp [redacted] – koszt inkrementalny wynosi [redacted]. Dla porównania, w którym wnioskowana technologia lekowa stosowana jest we wstrzyknięciach podskórnych po posiłku, FIAsp jest [redacted] od komparatora [redacted], natomiast dla porównania, w którym stosowany jest za pomocą pompy insulinowej – [redacted] [redacted] między FIAsp stosowanym we wstrzyknięciach a FIAsp stosowanym w pompie wynika z faktu, iż dla szybciej działającej insuliny aspart stosowanej w ciągłym wlewie przyjęto wyższe dawkowanie. [redacted]

Oszacowania kosztów inkrementalnych przeprowadzone przez analityków Agencji za pomocą techniki minimalizacji kosztów nie zmieniają wnioskowania z analiz wnioskodawcy – zastosowanie leku Fiasp wiąże się [redacted]

[redacted] Należy zwrócić uwagę, że koszty inkrementalne [redacted] w zależności od sposobu podania insuliny ([redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej), aczkolwiek same koszty leczenia są [redacted], ponieważ w przypadku wstrzyknięć podskórnych uwzględniono również koszty insuliny bazalnej (insulina detemir). Warto ponadto zauważyć, że dodatkowe źródło oszczędności po stronie wnioskowanego leku stanowi uwzględnienie bezpłatnego wydawania insuliny aspart będącej komparatorem dla leku Fiasp w populacji 75+, a tym samym wzrost dopłat NFZ do tych leków (nieuwzględnienie populacji 75+ w obliczeniach powoduje [redacted] tj. koszty inkrementalne wynoszą [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej). Podejście to wydaje się słuszne i zgodne ze stanem faktycznym refundacji leków w Polsce, nie mniej jednak nie jest to założenie konserwatywne.

W analizie użyteczności kosztów przeprowadzonej przez wnioskodawcę wykazano, że stosowanie FIAsp przed posiłkiem w miejsce IAsp jest [redacted] – oszacowany dla ww. porównania ICUR wskazuje na [redacted] FIAsp pre względem komparatora zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej.

Nie jest możliwe wyznaczenie ceny progowej dla wnioskowanej technologii medycznej z perspektywy płatnika publicznego. Natomiast z perspektywy wspólnej, tj. płatnika i pacjenta, ceny progowe wynoszą [redacted] (5x3 ml) oraz [redacted] (1x10 ml) dla porównania FIAsp pre vs IAsp (MDI) oraz [redacted] (5x3 ml) oraz [redacted] (1x10 ml) dla porównań FIAsp post vs IAsp (MDI) i FIAsp vs IAsp (CSII): [redacted] (5x3 ml) oraz [redacted] (1x10 ml). Dla pierwszego z porównań, tj. FIAsp pre vs IAsp, oszacowane ceny progowe są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto dla leku Fiasp. [redacted]

[redacted] W związku z przedstawieniem w AKL wnioskodawcy randomizowanych badań klinicznych, w których wykazano istotne statystycznie różnice dla wybranych punktów końcowych na korzyść wnioskowanej technologii lekowej, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Głównymi ograniczeniami AE wnioskodawcy jest wybranie nie w pełni uzasadnionej techniki analitycznej, tj. CUA zamiast CMA oraz założenie odmiennego dawkowania FIAsp względem IAsp, co jest niespójne

z założeniami przyjętymi w BIA wnioskodawcy, gdzie przyjęto DDD dla insuliny wynoszące 40 IU. Powyższe ograniczenia zostały skorygowane w ramach obliczeń własnych Agencji i potwierdziły [redacted] wnioskowanej technologii lekowej względem komparatora z perspektywy płatnika publicznego. Należy także podkreślić, że zarówno w AKL jak i AE wnioskodawcy uwzględniono przyjmowanie FIAsp przez pacjentów zarówno przed jak i po posiłku oraz za pomocą pomp insulinowych, natomiast w ramach BIA uznano, że FIAsp będzie stosowany przez pacjentów wyłącznie w trakcie lub po posiłku (rozdz. 6.1.2).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ + MZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego FIAsp (Fiasp) w leczeniu dorosłych pacjentów z T1DM.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika i świadczeniobiorcy).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z T1DM.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Fiasp ze środków publicznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Fiasp we wnioskowanych wskazaniach, w ramach istniejącej grupy limitowej 14.1 Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich.

Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano zmienność parametrów takich jak udziały w rynku leków czy też odmienne koszty komparatorów.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację, w której wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana, określono na podstawie danych sprzedażowych NFZ (komunikaty DGL NFZ), za okres 01.2016-10.2018. Przy założeniu DDD dla insuliny wg WHO równej 40 IU oraz 365 DDD w ciągu roku na pacjenta, liczbę pacjentów (pacjentoterapii) oszacowano jako iloraz rocznego zużycia insuliny RAA i średniej dawki dobowej oraz liczby dni w roku. Następnie, przy wykorzystaniu odsetka dorosłych pacjentów wśród wszystkich pacjentów stosujących insuliny oraz odsetka pacjentów z T1DM w populacji dorosłych pacjentów stosujących insuliny, oszacowano wielkość populacji docelowej. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej (na podstawie AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.5)

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek	Komentarz / źródło danych
A.	Wielkość sprzedaży jednostek (IU) RAA - dane roczne [mld IU]	[redacted]	Prognoza wnioskodawcy na podst. danych sprzedażowych NFZ (komun. katy DGL) za okres 01.2016 - 10.2018
B.	Dawka dzienna [IU]	40	WHO ATC Index
C.	Prognozowana liczba pacjentów (rocznych pacjentoterapii), stosujących RAA	[redacted]	Obliczenia wnioskodawcy: iloraz rocznego zużycia RAA i średnich dawek dobowych oraz liczby dni w roku. [A. / B. / 365,25]
D.	Odsetek osób dorosłych wśród wszystkich pacjentów stosujących insulinę	[redacted]	Witek 2012, Myśliwiec 2014, Sieradzki 2006, Jankowski 2011, dane wojewódzkie
E.	Odsetek pacjentów z T1DM wśród dorosłych pacjentów stosujących insulinę	[redacted]	
F.	Populacja docelowa	[redacted]	[C. × D. × E.]

Komentarz analityka Agencji

Zgodnie z danymi NFZ odsetek pacjentów z T1DM wśród dorosłych pacjentów stosujących insulinę w 2018 roku wyniósł 35,4% (tj. [redacted] niż w AWB wnioskodawcy), jednak przyjęcie tej wartości w modelu wnioskodawcy nie zmienia wnioskowania płynącego z analizy – [redacted]

Dawkowanie insuliny

W analizie wnioskodawcy dawkowanie RAA przyjęto zgodnie z DDD wg WHO, tj. 40 IU, bowiem dawkowanie Fiasp i IAsp w badaniach klinicznych było podobne.

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono jedynie koszty insulinoterapii. Koszty monitorowania glikemii oraz koszty igieł mają charakter nieróżniący.

Kosztem nieróżnicującym są również koszty stosowania pomp insulinowych – jak wskazano w AE (rozdz. 5.1.2): *lek Fiasp może być stosowany zarówno poprzez wstrzyknięcia podskórne, jak i przy użyciu pompy insulinowej. Aktualnie w Polsce o refundację osobistej pompy insulinowej mogą ubiegać się wyłącznie pacjenci z cukrzycą typu 1, którzy nie ukończyli 26. roku życia. Proces zakupu pompy odbywa się poprzez placówki mające umowę z NFZ w ramach świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie. Dodatkowo finansowane są także zestawy infuzyjne (obejmujące wkłucia, łączniki oraz dreny) dla pacjentów przed i po 26. roku życia, aczkolwiek z różnymi poziomami odpłatności – szczegółowe zasady refundacji określone zostały w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 29 maja 2017 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie (Dz.U. poz. 1061). Biorąc pod uwagę fakt, iż wybrany komparator, tj. insulina aspart, również może być stosowany za pomocą pompy insulinowej, jej koszt uznano za nieróżniący. Należy przy tym wskazać, że w scenariuszu nowym w AWB wnioskodawcy założono, że pacjenci stosujący [redacted]*

W AWB wnioskodawcy uwzględniono dane wejściowe dla kosztów analogiczne, jak w przypadku analizy ekonomicznej. Szczegóły opisano w ocenie AE (patrz: rozdz. 5.1.2.), natomiast poniżej zamieszczono zestawienie średnich miesięcznych kosztów w przeliczeniu na jednego pacjenta, będących wynikiem modelowania wnioskodawcy.

Tabela 35. Zestawienie miesięcznych kosztów w przeliczeniu na jednego pacjenta (zgodnie z modelem wnioskodawcy) w scenariuszu nowym (analiza podstawowa)

	Perspektywa		
	NFZ	Wspólna	Pacjenta
FIAsp	■	■	■
IAsp	■	■	■
IGlu	■	■	■
ILis	■	■	■

FIAsp – szybciej działająca insulina aspart, **IAsp** – szybko działająca insulina aspart, **IGlu** – szybko działająca insulina glulizynowa, **ILis** – szybko działająca insulina lispro

Udziały w rynku

Scenariusz istniejący zakłada, że produkt leczniczy Fiasp nie jest refundowany ze środków publicznych, a udziały pozostałych produktów leczniczych stosowanych we wnioskowanych wskazaniach będą stałe w kolejnych latach horyzontu czasowego. Udziały te oszacowano na podstawie rocznych danych sprzedażowych NFZ (komunikaty DGL NFZ za okres 11.2017-10.2018).

W scenariuszu nowym założenia dotyczące stopniowego przejmowania przez Fiasp rynku sprzedaży komparatorów oparto na założeniu, że

Tabela 36. Udziały produktu leczniczego Fiasp w leczeniu T1DM

Substancja czynna	Udział w rynku w całym analizowanym horyzoncie czasowym			
	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok
FIAsp	0%	0%	■	■
IAsp	46,1%	46,1%	■	■
IGlu	14,5%	14,5%	■	■
ILis	39,4%	39,4%	■	■

FIAsp – szybciej działająca insulina aspart, **IAsp** – szybko działająca insulina aspart, **IGlu** – szybko działająca insulina glulizynowa, **ILis** – szybko działająca insulina lispro

Komentarz analityka Agencji

W kontekście założeń AKL i AE wnioskodawcy oraz złożonego wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Fiasp w postaci roztworu do wstrzykiwań w fiolce, wątpliwości analityków Agencji budzi założenie wnioskodawcy o

■ Założenie to powoduje niespójność pomiędzy poszczególnymi analizami i poddaje w wątpliwość zasadność oceny klinicznej i ekonomicznej FIAsp ■

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań AWB wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

Zgodnie z wynikami AWB wnioskodawcy, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Fiasp spowoduje z perspektywy płatnika publicznego ■ wydatków na refundację o ■ odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Z kolei wyniki analizy przeprowadzonej z perspektywy wspólnej, tj. płatnika publicznego i pacjentów, wskazują na ■ wydatków – koszty inkrementalne wyniosły ■ odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Szczegółowe wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący [mln zł]				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy [mln zł]				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne [mln zł]				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca wskazał, że 2-letni horyzont czasowy jest zgodny z Wytocznymi AOTMiT.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Aktualne obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r. nie wprowadza znaczących zmian, względem aktualnego na dzień złożenia wniosku obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r., mających wpływ na wyniki i wnioskowanie AWB wnioskodawcy.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca nie uwzględnił możliwości przejmowania przez Fiasp udziałów w rynku również od RHI. Biorąc pod uwagę, że produkt leczniczy Fiasp po objęciu go refundacją będzie jedyną szybciej działającą insuliną, którą można przyjmować również po rozpoczęciu posiłku, istnieje prawdopodobieństwo rezygnowania pacjentów z terapii RHI na rzecz Fiasp. Należy jednak wskazać, że zgodnie z opinią eksperta prof. dr. hab. n. med. Grzegorza Dzidy <i>insuliny ludzkie krótkodziałające najprawdopodobniej nie zostaną zastąpione przez Fiasp – analogi insuliny są opcją preferowaną w zaleceniach klinicznych, skoro więc pacjent stosuje insulinę ludzką wynika to ze specyficznych uwarunkowań, np. finansowych.</i> W uzupełnieniu wymagań minimalnych, pismem z dn. 9.05.2019 r. wnioskodawca przekazał wyniki analizy wrażliwości zakładającej przejmowanie rynku także od RHI (wyniki oszacowań wnioskodawcy przedstawiono w rozdz. 6.3.2)
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Jak wskazano w rozdz. 3.6: <i>w analizach wnioskodawcy komparator stanowiła insulina aspart należąca do szybko działających analogów insuliny (RAA). Wybór komparatora nie budzi zastrzeżeń analityków. Oceniana interwencja zastąpi najprawdopodobniej produkt leczniczy NovoRapid zawierający tę samą substancję czynną, co oceniany lek, tj. insulinę aspart (...). W AKL przedstawiono dowody naukowe porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ww. technologii medycznych, w oparciu o które przeprowadzono AE. Dodatkowo w AWB jako komparator uwzględniono szybko działającą insulinę glulizynową i szybko działającą insulinę lispro, (...). Mimo niezachowania spójności wyboru komparatorów między AWB a pozostałymi analizami, takie podejście można uznać za poprawne.</i>
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie danych NFZ wydaje się, że wielkość populacji docelowej w analizie wnioskodawcy może być niedoszacowana (rozdz.3.3)
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Założenia wnioskodawcy są spójne ze wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Zweryfikowano parametry mające wpływ na oszacowania wielkości populacji docelowej – oceniono łącznie 4 scenariusze.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy:

1. *Ocenę liczebności populacji docelowej poprzedzono analizą danych epidemiologicznych. Odnalezione informacje o chorobowości i zapadalności dla cukrzycy i liczby osób leczonych insulinami były niepełne i w ograniczonym stopniu aktualne.*
2. *W związku z ograniczeniami odnalezionych opracowań epidemiologicznych, w celu oszacowania populacji docelowej oraz wydatków na lata 2020-2021 wykorzystano dane sprzedażowe NFZ, które dotyczyły sprzedaży preparatów insuliny refundowanych w Polsce w poszczególnych miesiącach w okresie od stycznia 2016 do października 2018 roku. Nie uwzględniono danych z wcześniejszego okresu, tj. lat 2012-2015, ze względu na zaobserwowaną zmianę dynamiki sprzedaży insulin bolusowych od 2016 roku (szybsze tempo wzrostu). Ponadto od września 2016 pacjenci w wieku powyżej 75 lat mają bezpłatny dostęp do preparatów insuliny, co w przypadku prognozy w oparciu o dane sprzed 2016 roku spowodowałoby zaburzenie trendu i wpłynęłoby negatywnie na wiarygodność prognozy.*
3. *W celu oszacowania liczebności populacji docelowej założono, że roczna terapia pacjenta odpowiada 365 wyznaczonym dziennym dawkom insuliny. Dawkowanie przyjęto na poziomie DDD dla insuliny według WHO – 40 IU. Rzeczywista liczba pacjentów kwalifikujących się do populacji docelowej może odbiegać od oszacowanej wartości ze względu na możliwe zmiany w zakresie stosowanych terapii i w konsekwencji leczenie w okresie krótszym niż pełny rok, a także w związku z możliwymi różnicami w dawkowaniu, odbiegającymi od DDD jako, że dawkowanie insuliny dostosowuje się indywidualnie. Oszacowana liczba pacjentoterapii nie ma jednak wpływu na oszacowanie wydatków na insulinoterapię, gdyż są one oszacowane bezpośrednio na podstawie danych sprzedażowych dla insuliny.*

5. *Dane kosztowe zaczerpnięto z analizy ekonomicznej, w związku z powyższym wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej są także ograniczeniami niniejszej analizy.*

Dodatkowe ograniczenia:

- Wnioskodawca wskazał, że

Powyższe założenie wnioskodawcy jest założeniem arbitralnym. W badaniu *Peters 2017* największy odsetek pacjentów niestosujących się do zaleceń lekarskich i przyjmujących insulinę bolusową w trakcie lub po posiłku, który wyniósł 41% odnotowano w grupie wiekowej 18-30 lat. Zgodnie z danymi GUS przeciętne wynagrodzenie brutto w październiku 2016 r. wyniosło 2 915,57 zł dla osób w wieku do 24 lat oraz 4 052,20 zł dla osób w wieku 25-34 lata. Trudno jednak określić, czy wartości te są

- W AWB wnioskodawcy, podobnie jak w AE, w ramach analizy podstawowej uwzględniono populację pacjentów korzystających z programu Lek 75+, co prowadzi do zawyżenia kosztów płatnika publicznego w ramieniu komparatora. Jednak jak wskazano w AE (rozd. 5.3.2) *podejście to wydaje się słuszne i zgodne ze stanem faktycznym refundacji leków w Polsce, nie mniej jednak nie jest to założenie konserwatywne*. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym nie uwzględniano programu Lek 75+ w szacowaniu ceny komparatora – takie podejście (szczegóły: rozdz. 6.3.2).

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano wpływ zmian wartości kluczowych zmiennych w postaci: rozpowszechnienia FIAsp (tj. wielkości udziałów rynku przejmowanych od komparatorów) oraz kosztów insuliny. Przetestowano łącznie 4 alternatywne scenariusze, po czym wskazano scenariusze minimalny i maksymalny.

Wyniki analizy wrażliwości

Największy wpływ na wzrost kosztów [redacted] w perspektywie płatnika publicznego ma przyjęcie w analizie [redacted] – koszty inkrementalne w tym scenariuszu wynoszą [redacted] i [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego i są [redacted] kolejno o [redacted] i [redacted] niż w analizie podstawowej – [redacted]

[redacted] – koszty inkrementalne w tym scenariuszu wynoszą [redacted] i [redacted] i są [redacted] kolejno o [redacted] i [redacted] niż w analizie podstawowej w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

W analizie przeprowadzonej z perspektywy wspólnej [redacted] – w tym wariantcie koszty inkrementalne wynoszą [redacted] niż w analizie podstawowej.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy

Wariant analizy			Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)	
			I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne [mln zł]						
Analiza podstawowa			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
A1	Rozpowszechnienie FIAsp	min.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
A2		max.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
B1	Koszty insuliny	75+	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
B2		bez 75+	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych przesłanych przez wnioskodawcę pismem z dn. 9.05.2019 r. przedstawiono wyniki dodatkowej analizy wrażliwości, w której założono przejmowanie udziałów w rynku również od RHI – w I. roku refundacji przejmie 5%, a w II. roku 10% (założenie arbitralne). W tym scenariuszu koszt inkrementalne wynoszą w perspektywie płatnika publicznego [redacted] w perspektywie wspólnej (płatnika i pacjenta), w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. [redacted]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z oparciem oszacowań wnioskodawcy o prognozowany poziom sprzedaży insuliny w kolejnych latach, a nie na liczbie pacjentów, nie jest możliwe zaimplementowanie do modelu wnioskodawcy liczby pacjentów zgodnie z danymi NFZ lub oszacowaniami ekspertów i weryfikacja otrzymanych wyników.

W związku z opisanym w rozdz. 6.1.2 założeniem o [redacted]

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] i ok. [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Natomiast wyniki analizy przeprowadzonej z perspektywy wspólnej wskazują na [redacted] wydatków o ok. [redacted] i ok. [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości dla parametrów mających bezpośredni wpływ na wielkość sprzedaży produktu leczniczego Fiasp oraz koszty – łącznie testowano 4 scenariusze. Wszystkie warianty analizy wrażliwości nie zmieniają wnioskowania z analizy podstawowej – w przypadku objęcia refundacją FIASp koszty płatnika publicznego [redacted]. Z kolei w perspektywie wspólnej tylko w jednym z testowanych scenariuszy dochodzi do zmiany wnioskowania ([redacted]) – to scenariusz w którym [redacted]

Największy wpływ na wzrost kosztów [redacted] w perspektywie płatnika publicznego ma przyjęcie w analizie [redacted] – koszty inkrementalne w tym scenariuszu wynoszą [redacted] i [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego i są [redacted] kolejno o [redacted] i [redacted] niż w analizie podstawowej – [redacted]

[redacted] – koszty inkrementalne w tym scenariuszu wynoszą [redacted] i [redacted] i są [redacted] kolejno o [redacted] i [redacted] niż w analizie podstawowej w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

[redacted] – w tym wariantcie koszty inkrementalne wynoszą [redacted] niż w analizie podstawowej. W ramach uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił wyniki dodatkowego scenariusza analizy wrażliwości, w którym FIASp przejmuje udziały w rynku także od RHI – koszty inkrementalne w tym scenariuszu wynoszą w perspektywie płatnika publicznego [redacted] w perspektywie wspólnej (płatnika i pacjenta), w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Zgodnie z założeniami wnioskodawcy koszt 1 IU FIASp [redacted] zatem przewidywane [redacted] płatnika publicznego wynikają z [redacted]. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym FIASp ma być dostępny w aptece na receptę [redacted]

Wnioskowany poziom odpłatności jest zgodny w przepisami ustawy refundacyjnej, z kolei IAsp, IGlu i ILis zostały objęte refundacją przy ryczałtowej odpłatności pacjenta przed uchwaleniem ustawy refundacyjnej.

Rzeczywisty wpływ na budżet płatnika publicznego uzależniony jest od skłonności pacjentów do zastąpienia dotychczas stosowanego szybko działającego analogu insuliny produktem leczniczym Fiasp, którego stosowanie wiąże się z [redacted]. W AWB wnioskodawcy przyjęto, że [redacted]

Należy przy tym podkreślić, na co zwrócono uwagę również w AWB wnioskodawcy, że [redacted]

Wiązku z tym przyjęto, że [redacted]

Założenia wnioskodawcy dotyczące udziałów w rynku poszczególnych produktów leczniczych obarczone są największą niepewnością. Poza powyższymi ograniczeniami również ze względu – jak wskazuje wnioskodawca –

Należy również wskazać, że w AKL i AE wnioskodawcy uwzględniono przyjmowanie FIASp przez pacjentów zarówno przed, w trakcie jak i po posiłku oraz za pomocą pomp insulinowych, natomiast w AWB wnioskodawca założył, że FIASp będzie stosowany przez pacjentów

W kontekście ww. założeń AKL i AE wnioskodawcy oraz złożonego wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Fiasp w postaci roztworu do wstrzykiwań w fiolce, powyższe założenie AWB budzi wątpliwości analityków Agencji, powoduje bowiem

Wielkość populacji docelowej została oszacowana na podstawie danych refundacyjnych NFZ (komunikaty DGL NFZ za okres 01.2016-10.2018), przy przyjęciu dawek insulin oszacowanych na podstawie DDD wg WHO (40 IU). W związku z oparciem oszacowań wnioskodawcy o prognozowany poziom sprzedaży insulin w kolejnych latach, a nie na liczbie pacjentów, nie jest możliwe zaimplementowanie do modelu wnioskodawcy liczby pacjentów zgodnie z danymi NFZ lub oszacowaniami ekspertów i weryfikacja otrzymanych wyników. Należy przy tym wskazać, że zgodnie z opinią eksperta klinicznego (rozd. 3.3) docelowa populacja pacjentów, może wynieść ok. 180 tys. pacjentów rocznie, z czego u ok. 9 tys. – 18 tys. osób stosowana byłaby oceniana technologia (szacunki własne na podstawie opinii eksperta). Oszacowania eksperta są od założeń wnioskodawcy dotyczących liczebności populacji, stosującej produkt leczniczy Fiasp w kolejnych latach refundacji w analizie wpływu na budżet (; rozdz. 3.3). Należy jednak wskazać, że ze względu na

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania szybciej działającej insuliny aspart cukrzycy przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <https://www.networks.nhs.uk>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Dania – <https://laegemiddelstyrelsen.dk>
- Belgia – <https://kce.fgov.be/>, <https://www.inami.fgov.be>
- Szwecja – <https://www.sbu.se/>
- Czechy – <http://www.sukl.cz/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.04.2019 przy zastosowaniu słów kluczowych insulin aspart i FIASP. W wyniku wyszukiwania odnaleziono następujące rekomendacje dotyczące wskazania leczenia cukrzycy u dorosłych (wskazanie szersze niż aktualnie oceniane: cukrzyca typu I): rekomendacje pozytywne – SMC 2017, HAS 2017, PBAC 2018 oraz jedną negatywną TLV 2017. W uzasadnieniach pozytywnych rekomendacji podkreślano porównywalną skuteczność do produktu leczniczego NovoRapid oraz zwracano uwagę, że cena produktu leczniczego Fiasp powinna być równoważna cenie innych preparatów zawierających insulinę aspart. Powodem negatywnej rekomendacji TLV 2017 była za wysoka cena ocenianych prezentacji produktu leczniczego Fiasp. Ponadto odnaleziono informację, że AWMSG odstąpiło od oceny produktu leczniczego Fiasp, gdyż stanowi on nową formułację refundowanego leku NovoRapid i nie wpływa na budżet.

Tabela 41. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Fiasp (insulina aspart)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2017 (Walia)	leczenie cukrzycy u dorosłych	AWMSG odstępuje od oceny produktu leczniczego pod szczególnymi warunkami, w tym w sytuacji, gdy oceniany produkt leczniczy stanowi nową formułację refundowanego produktu leczniczego i generuje te same lub niższe koszty. Fiasp spełnia te warunki względem produktu leczniczego NovoRapid.
SMC 2017 (Szkocja)	leczenie cukrzycy u dorosłych	<u>Stanowisko:</u> pozytywne*. <u>Uzasadnienie:</u> produkt leczniczy o szybszym początku działania niż inne preparaty zawierające insulinę aspart dostępny w równoważnej cenie.
HAS 2017 (Francja)	leczenie cukrzycy u dorosłych	<u>Stanowisko:</u> pozytywne*. <u>Uzasadnienie:</u> nie mniejsza skuteczność produktu leczniczego FIASP względem NovoRapid. Zaproponowana wysokość refundacji – 65%.
PBAC 2018 (Australia)	leczenie cukrzycy u dorosłych	<u>Stanowisko:</u> pozytywne <u>Uzasadnienie:</u> wykazanie nie mniejszej skuteczności (non-inferiority) w porównaniu z NovoRapid. Koszt Fiasp można uznać za akceptowalny w przypadku zrównania do kosztów produktu leczniczego NovoRapid za jednostkę insuliny

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
TLV 2017 (Szwecja)	leczenie cukrzycy u dorosłych	<p><u>Stanowisko:</u> negatywne**</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> zaproponowana przez wnioskodawcę cena produktu leczniczego w postaciach będących przedmiotem analizy, równa cenie produktu leczniczego NovoRapid, jest wyższa od cen pozostałych wybranych komparatorów – produktów leczniczych Apidra[^] i Humalog^{^^}. (Cena NovoRapid jest o 15-16% wyższa od ceny produktów leczniczych Apidra (Insulinum glulisinum) oraz Humalog (Insulinum lisprum).)</p> <p>W rekomendacji wskazano, że nie uzasadniono wystarczająco wyższej ceny Fiasp. W rekomendacji zawarto informację, że w badaniach wykazano nie mniejszą skuteczność (non-inferiority) produktu leczniczego FIASP względem NovoRapid. W rekomendacji odniesiono się także do propozycji firmy dotyczącej finansowania leku w postaci roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, roztwór do wstrzykiwań w fiolce w populacji zawężonej do pacjentów z cukrzycą typu 1. Propozycję uznano za niezasadną, gdyż nie wykazano istotnych klinicznie korzyści, które uzasadniałyby wyższe koszty dla tej grupy pacjentów.</p>

*Wydano pozytywną decyzję dla wszystkich trzech postaci produktu leczniczego Fiasp – roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu; roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, roztwór do wstrzykiwań w fiolce;

**Dla postaci objętych niniejszą oceną, tj – roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, roztwór do wstrzykiwań w fiolce, wydano negatywną decyzję. Wydano natomiast pozytywną decyzję dla produktu leczniczego w postaci roztworu do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu. Jako uzasadnienie pozytywnej decyzji wskazano wykazanie nie mniejszej skuteczności w porównaniu z produktem leczniczym NovoRapid oraz równoważną cenę do ceny produktów leczniczych Apidra SoloStar (roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml; 5 wstrz.po 3 ml) refundowanego w Polsce oraz Humalog KwikPen (roztwór do wstrzykiwań | 100 j.m./ml; 5 wstrz. po 3 ml) dopuszczonego do obrotu na terenie RP, ale nierefundowanego w Polsce.

[^]Produkt leczniczy Apidra (roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml; 1 fiol.po 10 ml oraz 5 wkł.po 3 ml OPTIPEN) znajduje się na liście leków refundowanych w Polsce;

^{^^}Produkt leczniczy Humalog (roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml; 5 wkł. po 3 ml) znajduje się na liście leków refundowanych w Polsce;

HAS – Haute Autorité de Santé; **PBAC** – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; **SMC** – Scottish Medicines Consortium; **TLV** – Tandvårds- & läkemedelsförmånsverket

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 42. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria	niedostępny na rynku	niedostępny na rynku	nie dotyczy
Chorwacja	niedostępny na rynku	niedostępny na rynku	nie dotyczy
Cypr	niedostępny na rynku	niedostępny na rynku	nie dotyczy
Czechy			
Dania			
Estonia	niedostępny na rynku	niedostępny na rynku	nie dotyczy
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania	niedostępny na rynku	niedostępny na rynku	nie dotyczy
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein	niedostępny na rynku	niedostępny na rynku	nie
Litwa	niedostępny na rynku	niedostępny na rynku	nie dotyczy
Luksemburg			
Łotwa	niedostępny na rynku	niedostępny na rynku	nie dotyczy
Malta	niedostępny na rynku	niedostępny na rynku	nie dotyczy
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia	niedostępny na rynku	niedostępny na rynku	nie dotyczy
Rumunia	niedostępny na rynku	niedostępny na rynku	nie dotyczy
Słowacja	niedostępny na rynku	niedostępny na rynku	nie dotyczy
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja	niedostępny na rynku	niedostępny na rynku	nie dotyczy
Węgry	niedostępny na rynku	niedostępny na rynku	nie dotyczy
Wielka Brytania			
Włochy			

*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2017 rok (<http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>, dostęp: 18.04.2019). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski.

^a refundowany jedynie Fiasp w postaci roztworu

^b refundowany jedynie Fiasp w postaci wkładów Penfill

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Fiasp w postaci roztworu do wstrzykiwań 100 j./ml jest finansowany w 13 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym jednym o zbliżonym do Polski PKB, a w postaci wkładów Penfill w 14 krajach. Produkt leczniczy w obu postaciach jest refundowany w 10 państwach. We wszystkich krajach Fiasp refundowany jest w szerszej populacji niż wnioskowana – zgodnie z ChPL, tj. w leczeniu cukrzycy, bez rozróżnienia na typ choroby. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. Jedynie we Francji i Niemczech są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Proponowana cena zbytu netto w przypadku leku w postaci roztworu jest

[redacted] za opakowanie. Natomiast w przypadku leku w postaci wkładów Penfill proponowana we wniosku CZN jest [redacted]

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 15.03.2019, znak PLR.4600.393.2019.2.MN, PLR.4600.394.2019.2.MN (data wpływu do AOTMiT 19.03.2019), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Fiasp (Insulinum aspartum), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 1 fiol. 10 ml, EAN: 05909991378059,
- Fiasp (Insulinum aspartum), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów 3 ml Penfill, EAN: 05909991306298,

we wskazaniu: cukrzyca typu I.

Produkt leczniczy Fiasp jest szybciej działającą formą insuliny aspart, w przypadku której dodatek nikotynamidu powoduje szybsze początkowe wchłanianie insuliny.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Fiasp pod względem jednostki chorobowej mieści się we wskazaniu zarejestrowanym, tj. leczeniu cukrzycy u dorosłych. Ze względu na brzmienie wnioskowanego wskazania refundacyjnego, tj. cukrzyca typu 1, potencjalne rozszerzenie wskazania rejestracyjnego o populację pediatryczną, na którą to możliwość wskazują m.in. międzynarodowe wytyczne ISPAD 2018, mogłoby skutkować tym, że lek będzie refundowany także u pacjentów pediatrycznych, nie uwzględnionych w analizach wnioskodawcy ze względu na aktualne wskazanie rejestracyjne FIASp.

Problem zdrowotny

Cukrzyca (ICD 10: E10 – E14) jest to grupa chorób metabolicznych charakteryzująca się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Cukrzyca typu I (cukrzyca insulinozależna, ICD-10: E10), może mieć podłoże autoimmunologiczne oraz idiopatyczne. W cukrzyca typu 1 dochodzi do zniszczenia komórek β trzustki, co prowadzi zwykle do bezwzględnego niedoboru insuliny. Przewlekły i postępujący charakter choroby sprawia, że długotrwała hiperglikemia powoduje uszkodzenie naczyń krwionośnych oraz nerwów. Zgodnie z oszacowaniami podanymi w Raporcie IOZ z 2018 r. w Polsce na cukrzycę typu I choruje 6 400 dzieci w wieku 0-14 lat oraz ok. 180 000 osób powyżej 14. r.ż.

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy komparator stanowiła insulina aspart należąca do szybko działających analogów insuliny (RAA). Wybór komparatora nie budzi zastrzeżeń analityków. Oceniana interwencja zastąpi najprawdopodobniej produkt leczniczy NovoRapid zawierający tę samą substancję czynną, co oceniany lek, tj. insulinę aspart (produkt leczniczy Fiasp jest doposiłkową formą insuliny aspart, w przypadku której dodatek nikotynamidu powoduje szybsze początkowe wchłanianie insuliny w porównaniu z produktem NovoRapid).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 badania RCT porównujące szybciej działającą insulinę aspart (FIAsp) z insuliną aspart (IAsp) stosowaną jako wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (multiple daily injections, MDI) – badanie Onset 1 lub stosowaną w ciągłym podskórnym wlewie insuliny (pompa insulinowa, continuous subcutaneous insulin infusion, CSII) – badania Onset 4 i Onset 5.

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej.

Hipoteza badawcza badań RCT włączonych do AKL wnioskodawcy, dotyczących pacjentów dorosłych z cukrzycą typu 1, w stosunku do pierwszorzędnego punktu końcowego tj. redukcji poziomu HbA1c, była hipotezą *non-inferiority*. Wyniki badań potwierdziły, że FIAsp nie jest gorszy niż IAsp w stosunku do tego punktu końcowego. Po potwierdzeniu hipotezy *non-inferiority* dla pozostałych punktów końcowych testowano także hipotezę *superiority*. W przypadku celu terapeutycznego wskazywanego przez wytyczne kliniczne dotyczące leczenia cukrzycy, w tym polskie wytyczne PTD 2019, tj. wyrównania glikemii wyrażonej wartością HbA1c do wartości nie wyższej niż 7,0%, w przypadku FIAsp stosowanego przed posiłkiem (FIAsp PRE) w postaci wielokrotnych wstrzyknięć insuliny (MDI) wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej interwencji. Należy jednak zwrócić uwagę, że różnica w odsetku pacjentów zaobserwowana dla 26-tygodniowego okresu leczenia (33% vs 28%), nie utrzymała się w dłuższym 52-tygodniowym okresie

leczenia (23% vs 24%). Dla FIAsp stosowanego w ciągłym podskórnym wlewie insuliny (pompa insulinowa, CSII) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów z docelowym poziomem HbA1c <7,0% (metaanaliza badań Onset 4 i Onset 5: 22 vs 23%).

Analiza bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa FIAsp i IAsp wydaje się być porównywalny. Wyniki badań RCT nie wykazały istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem ani w odniesieniu do większości szczegółowych TEAEs raportowanych u $\geq 5\%$ pacjentów. Jedyną zaobserwowaną istotną statystycznie różnicą był niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła grypa, w grupie stosującej wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI), jednakże u pacjentów z ciągłym podskórnym wlewie insuliny (pompa insulinowa, CSII) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego, a wartości numeryczne były na niekorzyść ocenianej interwencji.

Wśród szczegółowych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia raportowanych u $\geq 5\%$ pacjentów najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądany było zapalenie nosogardzieli (MDI: 20-30% w zależności od okresu leczenia, CSII: 12% dla 6-tyg. okresu leczenia) i reakcje alergiczne (8-14% w zależności od czasu leczenia i sposobu podawania insuliny).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując produkt leczniczy Fiasp (szybciej działająca insulina aspart) z szybko działającą insuliną aspart stosowanych zarówno za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć dziennych, jak i w ciągłym podskórnym wlewie insuliny u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1. Przy wykorzystaniu analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono porównania FIAsp post (po posiłku) vs IAsp stosowanych w ramach wstrzyknięć podskórnych oraz dla porównania FIAsp vs IAsp stosowanych w pompie insulinowej, natomiast przy wykorzystaniu analizy użyteczności kosztów przeprowadzono porównanie FIAsp pre (przed posiłkiem) vs IAsp stosowanych w ramach wstrzyknięć podskórnych. Analitycy Agencji uznali, że zasadną techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów dla wszystkich porównań, gdyż w AKL nie wykazano różnic istotnych klinicznie między poszczególnymi interwencjami.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy FIAsp jest [redacted] od komparatora z perspektywy płatnika publicznego, natomiast z perspektywy wspólnej FIAsp [redacted] – koszt inkrementalny wynosi [redacted]. Dla porównania, w którym wnioskowana technologia lekowa stosowana jest we wstrzyknięciach podskórnych po posiłku, FIAsp jest [redacted] od komparatora [redacted], natomiast dla porównania, w którym stosowany jest za pomocą pompy insulinowej – [redacted]. Oszacowania kosztów inkrementalnych przeprowadzone przez analityków Agencji za pomocą techniki minimalizacji kosztów nie zmieniają wnioskowania z analizy wnioskodawcy – zastosowanie leku Fiasp wiąże się z [redacted] kosztami po stronie płatnika publicznego przy [redacted] po stronie pacjenta. Dodatkowe źródło oszczędności po stronie wnioskowanego leku stanowi uwzględnienie bezpłatnego wydawania insuliny aspart będącej komparatorem dla leku Fiasp w populacji 75+, a tym samym wzrost dopłat NFZ do tych leków (nieuwzględnienie populacji 75+ w obliczeniach powoduje [redacted] tj. koszty inkrementalne wynoszą [redacted] z perspektywy NFZ). W analizie użyteczności kosztów przeprowadzonej przez wnioskodawcę wykazano, że stosowanie FIAsp przed posiłkiem w miejsce IAsp jest [redacted] – oszacowany dla ww. porównania ICUR wskazuje na [redacted] FIAsp pre względem komparatora zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej. [redacted]

Głównymi ograniczeniami AE wnioskodawcy jest wybranie nie w pełni uzasadnionej techniki analitycznej, tj. CUA zamiast CMA oraz założenie odmiennego dawkowania FIAsp względem IAsp, co jest niespójne z założeniami przyjętymi w BIA wnioskodawcy, gdzie przyjęto DDD dla insuliny wynoszące 40 IU.

Nie jest możliwe wyznaczenie ceny progowej dla wnioskowanej technologii medycznej z perspektywy płatnika publicznego. Natomiast z perspektywy wspólnej, tj. płatnika i pacjenta, ceny progowe wynoszą [redacted] (5x3 ml) oraz [redacted] (1x10 ml) dla porównania FIAsp pre vs IAsp (MDI) oraz [redacted] (5x3 ml) oraz [redacted] (1x10 ml) dla porównań FIAsp post vs IAsp (MDI) i FIAsp vs IAsp (CSII): [redacted] (5x3 ml) oraz [redacted] (1x10 ml). Dla pierwszego z porównań, tj. FIAsp pre vs IAsp, oszacowane ceny progowe są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto dla leku Fiasp. W przypadku pozostałych dwóch porównań, dla których przeprowadzono CMA, oszacowane ceny progowe są [redacted] ceny zbytu netto dla leku Fiasp, co wynika z [redacted]. W związku z przedstawieniem w AKL wnioskodawcy randomizowanych badań klinicznych, w których wykazano istotne statystycznie różnice dla wybranych punktów końcowych na korzyść wnioskowanej technologii lekowej, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [] wydatków płatnika publicznego o ok. [] i ok. [] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Natomiast wyniki analizy przeprowadzonej z perspektywy wspólnej wskazują na [] wydatków o ok. [] i ok. [] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości dla parametrów mających bezpośredni wpływ na wielkość sprzedaży produktu leczniczego Fiasp oraz koszty – łącznie testowano 4 scenariusze. Wszystkie warianty analizy wrażliwości nie zmieniają wnioskowania z analizy podstawowej – w przypadku objęcia refundacją FIAsp koszty płatnika publicznego []. Z kolei w perspektywie wspólnej tylko w jednym z testowanych scenariuszy dochodzi do zmiany wnioskowania ([]) – to scenariusz w którym []

W ramach uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił wyniki dodatkowego scenariusza analizy wrażliwości, w którym FIAsp przejmuje udziały w rynku także od RHI – nie zmienia to jednak wnioskowania płynącego z analizy podstawowej.

Zgodnie z założeniami wnioskodawcy koszt 1 IU FIAsp []
[] zatem przewidywane [] płatnika publicznego wynikają z []
[]. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym FIAsp ma być dostępny w aptece na receptę []

Wnioskowany poziom odpłatności jest zgodny w przepisami ustawy refundacyjnej, z kolei IAsp, IGlu i ILis zostały objęte refundacją przy ryczałtowej odpłatności pacjenta przed uchwaleniem ustawy refundacyjnej.

Rzeczywisty wpływ na budżet płatnika publicznego uzależniony jest od skłonności pacjentów do zastąpienia dotychczas stosowanego szybko działającego analogu insuliny produktem leczniczym Fiasp, którego stosowanie wiąże się z []. W AWB wnioskodawcy przyjęto, że []

Przyjęto, że []

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono następujące rekomendacje dotyczące wskazania leczenia cukrzycy u dorosłych: rekomendacje pozytywne – SMC 2017, HAS 2017, PBAC 2018 oraz jedną negatywną TLV 2017. W uzasadnieniach pozytywnych rekomendacji podkreślano porównywalną skuteczność do produktu leczniczego NovoRapid oraz zwracano uwagę, że cena produktu leczniczego Fiasp powinna być równoważna cenie innych preparatów zawierających insulinę aspart. Powodem negatywnej rekomendacji TLV 2017 była za wysoka cena ocenianych prezentacji produktu leczniczego. Ponadto odnaleziono informację, że AWMSG odstąpiło od oceny produktu leczniczego Fiasp, gdyż stanowi on nową formułę refundowanego leku NovoRapid i nie wpływa na budżet.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Pismo znak OT.4330.11.2019.AKP.2		
W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:		
Informacje złożone w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia): Brak uwzględnienia wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2019.	TAK	-
W ramach analizy klinicznej (AKL):		
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	TAK	Przedstawiono stosowne wyjaśnienie.
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.	TAK	
W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA):		
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	NIE	Wnioskodawca pozostał przy pierwotnych założeniach i nie przeprowadził analizy minimalizacji kosztów.
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.	NIE	Wnioskodawca nie udostępnił loginu i hasła do modelu CORE.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>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.</p>	TAK	-
<p>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</p>	NIE	<p>W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, że „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. (...) ewentualne stosowanie krótkodziałających insuliny ludzkiej 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. (...) W konsekwencji można przyjąć, że pacjenci stosujący krótkodziałające insuliny ludzkie nie będą skłonni do zmiany / wyboru terapii na FIAsp.”.</p> <p>Biorąc pod uwagę, że produkt leczniczy Fiasp po objęciu refundacją będzie jedynym szybciej działającym analogiem insuliny należy przyjąć, że część pacjentów stosujących RHI może zdecydować o zmianie stosowanego leku.</p>
<p>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.</p>	NIE	<p>W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, że 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.</p>
W ramach wskazania źródeł danych		
<p>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</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił stosowne uzupełnienie.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Pismo znak OT.4330.11.2019.AKP.9		
W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA):		
<p>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: <i>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.</i></p> <p>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.</p> <p>Analiza ekonomiczna powinna być przeprowadzona jako jedna analiza minimalizacji kosztów, uwzględniająca zarówno podawanie leku przed jak i po posiłku.</p> <p>W związku z powyższym analizy nie spełniają następujących wymagań: § 5. ust. 1-12 Rozporządzenia.</p>	NIE	Wnioskodawca pozostał przy pierwotnych założeniach i nie przeprowadził analizy minimalizacji kosztów, podkreślając poprawność przyjętych pierwotnie założeń.
<p>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 dostępne 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.</p>	TAK	-
<p>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 insulin ludzkich (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.</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił dodatkowy wariant analizy wrażliwości, w którym produkt leczniczy Fiasp przejmuje udziały w rynku również od RHI (5% w I. roku i 10% w II. roku przyjętego horyzontu czasowego).

12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: nie dotyczy.

Analiza problemu decyzyjnego: nie dotyczy.

Analiza kliniczna: nie dotyczy.

Analiza ekonomiczna:

- Model ekonomiczny nie jest edytowalny pod względem danych wejściowych: wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów w modelu CORE, który nie umożliwia wprowadzania danych przez użytkownika, a jedynie ich podgląd;
- Zastosowano nieprawidłową technikę analityczną: dla porównania, dla którego nie wykazano istotnych klinicznie różnic, przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, podczas gdy należałoby przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów;
- Nie można zweryfikować opracowanego modelu: przedłożony model CORE został wielokrotnie zwalidowany, a wyniki tej weryfikacji zostały szczegółowo opisane w licznych publikacjach, niemniej jednak nie ma możliwości weryfikacji modelu we własnym zakresie.

Analiza wpływu na budżet:

- Nie przedstawiono wyników analizy dla różnych cen wnioskowanego leku.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
ONSET 1	
Bode 2018	Bode B, Mathieu C, Franek E, Philis-Tsimikas A, Rose L. Onset 1: efficacy and safety of mealtime fast-acting insulin aspart versus insulin aspart after 52 weeks. The 12 th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes; 2018A-29 abstrakt 061.
Bowering 2018	Bowering K, Rodbard HW, Russell-Jones D, Bode B, Harris S, Piletic M, Heller S, Woo V, Babu V, Dethlefsen C, Mathieu C. (2018) Investigating the Association Between Baseline Characteristics (HbA1c and Body Mass Index) and Clinical Outcomes of Fast-Acting Insulin Aspart in People with Diabetes: A Post Hoc Analysis. Diabetes Ther.
De Block 2018	De Block C, Carlson A, Rose L, Gondolf T, Gorst-Rasmussen A. Hypoclycemia with mealtime fast-acting insulin aspart vs. insulin aspart across two large type 1 diabetes trials. 2018; 67 (supplement 1):
EMA 2016	Raport EMA do produktu leczniczego Fiasp®. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/fiasp-epar-public-assessment-report_en.pdf (23.11.2018).
Heller 2017	Bowering K, Raskin P, Liebl A, Buchholtz K, Demissie M. 1,5-anhydroglucitol correlates with postprandial glucose in subjects with type 1 diabetes irrespective of HbA1c responder status. 2017; 60 (Suppl 1):S312 abstrakt 684.
Heller 2017	Heller SR, Bowering K, Raskin P, Liebl A, Buchholtz K. 1,5-Anhydroglucitol correlates with postprandial glucose in subjects with Type 1 diabetes irrespective of HbA1c responder status.A260 abstrakt 998-P.
Heller 2018	Heller S, Bowering K, Raskin P, Liebl A, Buchholtz K. 1,5-anhydroglucitol correlates with postprandial glucose in subjects with type 1 diabetes irrespective of HbA1c responder status. The 12th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes; 2018A-31 abstrakt 065.
Leelarathna 2018	Leelarathna L, Philis-Tsimikas A, Bode B, Franek E, Rose L. Improved glycaemic control with carbohydrate counting for adjustment of fast-acting insulin aspart vs insulin aspart in subjects with Type 1 diabetes. Diabetes UK Professional Conference; 2018; 35 (Suppl. 1):19.
Mathieu 2017	Mathieu C, Bode B, Franek E, Philis-Tsimikas A, Rose L. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart are maintained over 52 weeks: comparison with insulin aspart in onset 1. 2017; 60 (Suppl 1):S314 abstrakt 688.
Mathieu 2018	Mathieu C, Bode BW, Franek E, Philis-Tsimikas A, Rose L. (2018) Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type 1 diabetes (onset 1): a 52-week, randomized, treat-to-target, phase III trial. Diabetes Obes. Metab. 20:1148–1155.
NCT01831765	Raport Clinical Trials do badania Onset 1. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01831765?term=01831765&rank=1 (23.11.2018).
NN1218-3852a	Raport NN do badania Onset 1. Dostęp: https://s3.amazonaws.com/ctr-nvo-7271/NN1218-3852/35bb6daf-44fe-45e2-a704-1da71a0ffdfc/2b944849-9c32-49fc-9f6c-2f3e1f6f6a31/3852-ctr-main-ext-redacted-v1.pdf (21.12.2018).
NN1218-3852b	Raport NN Synopsis do badania Onset 1. Dostęp: https://s3.amazonaws.com/ctr-nvo-7271/NN1218-3852/ee432e10-5713-45ca-a931-eb3f45d246c8/ba1f9748-fb88-4cf5-83a8-6f1736ed2674/3852-ctr-synopsis-main-ext-redacted-v1.pdf (21.12.2018).
Philis-Tsimikas 2017	Philis-Tsimikas A, Bode BW, Franek E, Rose L, Buchholtz K. Improved glycaemic control with carbohydrate counting for adjustment of fast-acting insulin aspart vs. insulin aspart on subjects with Type 1 diabetes.A260 997-P.
Philis-Tsimikas 2017	Philis-Tsimikas A, Bode BW, Franek E, Rose L, Buchholtz K. Improved glycaemic control with carbohydrate counting for adjustment of fast-acting insulin aspart versus insulin aspart in subjects with ype 1 diabetes. 2017; 60 (Suppl 1):S315 abstrakt 689.
Philis-Tsimikas 2018	Philis-Tsimikas A, Bode BW, Franek E, Rose L, Buchholtz K. Improved glycaemic control with carbohydrate counting for adjustment of fast-acting insulin aspart vs. insulin aspart in subjects with type 1 diabetes. 2018; 10:98–99.
Russel-Jones 2018	Russell-Jones D, Bode B, De Block C, Franek E, Heller S, Mathieu C, Philis-Tsimikas A, Rose L, Ostervskov A, Graungaard T, Bergenstal R. Improved glycaemic control and superior reduction of PPG increments with double-blind mealtime faster-acting insulin aspart vs conventional insulin aspart in T1D: The onset 1 trial. ATTD 2017; 2017; Diabetes Technology and Therapeutics,19:A29–A30.

Russell-Jones 2016	Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, Franek E, Heller S. Double-blind mealtime faster-acting improves glycaemic control with superior reduction in postprandial glucose excursions vs insulin aspart in type 1 diabetes: onset 1.59 (Suppl 1):S6 abstrakt 9.
Russell-Jones 2016	Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, Franek E, Heller SR. Double-blind mealtime faster-acting insulin aspart vs. insulin aspart in basal-bolus improves glycaemic control in T1D: the onset® 1 trial. 2016A77 abstrakt 293-OR.
Russell-Jones 2016	Russell-Jones D, Heller S, Woo V, Babu V, Dethlefsen C. The impact of baseline BMI and HbA1c on glycaemic control after treatment with mealtime fast-acting insulin aspart in people with type 1 diabetes. The 12th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes; 2016A-136 abstrakt 310.
Russell-Jones 2017	Russell-Jones D, Bode B, De Block C, Franek E, Heller S. (2017) Fast-acting insulin aspart improves glycaemic control in basal-bolus treatment for type diabetes: results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset 1). Diabetes Care 40:943–950.
Russell-Jones 2017	Russell-Jones D, Bode B, De Block C, Franek E, Heller S. Double-blind mealtime faster-acting insulin aspart vs insulin aspart in basal-bolus improves glycaemic control in Type 1 diabetes: the onset 1 trial. Diabetes UK Professional Conference; 2017; 34 (Suppl. 1):8 abstrakt A10 (P109).
Russell-Jones 2017	Russell-Jones D, Heller SR, Woo VC, Babu V, Dethlefsen C. The impact of baseline BMI and HbA1c on glycaemic control after treatment with mealtime fast-acting insulin aspart in people with type 1 diabetes. A616 abstrakt 2362-PUB.
Russell-Jones 2018	Russell-Jones D, Heller S, Woo V, Babu V, Dethlefsen C. The impact of baseline BMI and HbA1c on glycaemic control after treatment with mealtime fast-acting insulin aspart in people with type 1 diabetes. 10 (Suppl 1):181 abstrakt A405.
Twigg 2018	Twigg S, Mathieu C, Bode B, Franek E, Philis-Tsimikas A. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart are maintained over 52 weeks: comparison with insulin aspart in onset 1.63 abstrakt 225.
Twigg 2018	Twigg S, Philis-Tsimikas A, Bode B, Franek E, Rose L. Improved glycaemic control with carbohydrate for adjustment of fast-acting insulin aspart versus insulin aspart in subjects with type 1 diabetes. 201864 abstrakt 226
ONSET 4	
EMA 2016	Raport EMA do produktu leczniczego Fiasp®. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/fiasp-epar-public-assessment-report_en.pdf (23.11.2018).
NCT01999322	Raport Clinical Trials do badania Onset 4. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01999322?term=nct01999322&rank=1 (3.12.2018).
NN1218-3931a	Raport NN do badania Onset 4. Dostęp: https://s3.amazonaws.com/ctr-nvo-7271/NN1218-3854/3740c381-f177-47fc-8745-298120a99af9/93b7d0bf-ddc8-4b91-a594-c7b1192c7137/3854-ctr-redacted-v1.pdf (21.12.2018).
NN1218-3931b	Raport NN Synopsis do badania Onset 4. Dostęp: https://s3.amazonaws.com/ctr-nvo-7271/NN1218-3854/741b0d4e-aa9b-40b2-8cbe-24d1649060e4/43ca9d81-f4f0-4fc4-bee7-e8f672d0101a/3854-ctr-synopsis-redacted-v1.pdf (21.12.2018).
Z jlistra 2018	Zijlstra E, Demissie M, Graungaard T, Heise T, Nosek L. (2018) Investigation of pump compability of fast-acting insulin aspart in subjects with type I diabetes. J. Diabetes Technol. 12(1):145–151.
Z jstra 2016	Zijlstra E, Demissie M, Graungaard T, Heise T, Nosek L. Compability and safety of faster-acting insulin aspra used continous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with type 1 diabetes. Endocrine Society's 98th Annual Meeting and Expo; 2016.
Z jstra 2017	Zijlstra E, Demissie M, Graungaard T, Heise T, Nosek L. (2017) Compability and safety of faster-acting insulin asparat used in continous subcutaneous insulin infusion therapy in patients wity type 1 diabetes. Clin. Endocrinol. (Oxf.) 86 (Suppl 1):46 abstrakt 375.
ONSET 5	
EMA 2016	Raport EMA do produktu leczniczego Fiasp®. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/fiasp-epar-public-assessment-report_en.pdf (23.11.2018).
NCT02825251	Raport Clinical Trials do badania Onset 5. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02825251?term=02825251&rank=1 (6.12.2018).
NN1218-3854a	Raport NN do badania Onset 5. Dostęp: https://s3.amazonaws.com/ctr-nvo-7271/NN1218-3854/3740c381-f177-47fc-8745-298120a99af9/93b7d0bf-ddc8-4b91-a594-c7b1192c7137/3854-ctr-redacted-v1.pdf (21.12.2018).

NN1218-3854b	Raport NN Synopsis do badania Onset 5. Dostęp: https://s3.amazonaws.com/ctr-nvo-7271/NN1218-3854/741b0d4e-aa9b-40b2-8cbe-24d1649060e4/43ca9d81-f4f0-4fc4-bee7-e8f672d0101a/3854-ctr-synopsis-redacted-v1.pdf (21.12.2018).
Klonoff 2018	Klonoff DC, Evans ML, Lane W, Kempe H, Renard E, Hans DeVries J, Graungaard T, Hyseni A, Gondolf T, Battelino T. (2018) A randomized, multicentre trial evaluating the efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in continuous subcutaneous insulin infusion in adults with type 1 diabetes (onset 5). Diabetes Obes. Metab.
Klonoff 2018	Klonoff D, Evans M, Lane W, Kempe HP, Renard E. Efficacy and safety of continuous subcutaneous insulin infusion of faster aspart compared with insulin aspart in type 1 diabetes. ATTD 2018; 2018A-32 abstrakt 067
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ADA 2018	http://care.diabetesjournals.org/content/early/2018/07/19/dci18-0023
AWMSG 2017	https://d3pw27xtndcm0o.cloudfront.net/Uploads/n/h/u/Formulary-decision-guide-Fiasp-insulin-aspart.pdf ; http://www.gpref.bedfordshire.nhs.uk/media/214508/fiaspbulletin269.pdf ; https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwjoi6vKmejhAhVm_SoKHQ1wBukQFjAAeqQIBRAC&url=https%3A%2F%2Fwww.stokeccg.nhs.uk%2Fstoke-governance%2Fpolicies%2Fmedicines-optimisation%2Fformulary-review-and-verdict-sheets%2Fformulary-review-and-verdict-sheets-2018%2F1159-fiasp-nmc-briefing-full-review%2Ffile&usq=AOvVaw3Ro-WqD12RY62fOO7vHZFM ;
Diabetes Canada 2018 T1D	The Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines. Chapter 12. Glycemic Management in Adults With Type 1 Diabetes https://www.diabetes.ca/health-care-providers/clinical-practice-guidelines/chapter-12#panel-tab_FullText
Diabetes Canada 2018 T1D children	The Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines. Chapter 34. Type 1 Diabetes in Children and Adolescents. https://www.diabetes.ca/health-care-providers/clinical-practice-guidelines/chapter-34#panel-tab_FullText
Diabetes UK 2019	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dme.13933
HAS 2017	https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16059_FIASP_PIS_INS_Avis2_CT16059.pdf
ISPAD 2014 – tłumaczenie MP	Aktualne (2014) wytyczne International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD). Medycyna Praktyczna Pediatria, Wydanie Specjalne 5/2015. https://diabetologia.mp.pl/cukrzyca-u-dzieci/148897_rozpoznawanie-i-leczenie-cukrzyca-u-dzieci-i-mlodziezy
ISPAD 2018	https://www.ispad.org/page/ISPADGuidelines2018
PTD 2019	2018 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. Clinical Diabetology 2018;7(1):1-90. https://journals.viamedica.pl/clinical_diabetology/article/view/DK.2018.0001
SMC 2017	https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1848/insulin_aspart_fiasp_abbreviated_final_march_2017_for_website.pdf
TLV 2017	https://www.tlv.se/download/18.43aebaef160df16da8cee630/1516356258879/bes170615_fiasp.pdf ; https://d3pw27xtndcm0o.cloudfront.net/Uploads/n/h/u/Formulary-decision-guide-Fiasp-insulin-aspart.pdf ; http://www.gpref.bedfordshire.nhs.uk/media/214508/fiaspbulletin269.pdf ; https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwjoi6vKmejhAhVm_SoKHQ1wBukQFjAAeqQIBRAC&url=https%3A%2F%2Fwww.stokeccg.nhs.uk%2Fstoke-governance%2Fpolicies%2Fmedicines-optimisation%2Fformulary-review-and-verdict-sheets%2Fformulary-review-and-verdict-sheets-2018%2F1159-fiasp-nmc-briefing-full-review%2Ffile&usq=AOvVaw3Ro-WqD12RY62fOO7vHZFM
Pozostałe publikacje	
OT.4330.52019	AOTMiT, Wniosek o objęcie refundacją leku Ryzodeg (insulina aspart + insulina degludec) we wskazaniu: cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO) – zlecenie nr 35/2019 w BIP Agencji
PTD 2018	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018 https://cukrzyca.info.pl/zalecenia_kliniczne/zalecenia_kliniczne_dotyczace_postepowania_u_chorych_na_cukrzyce_2018
Raport IOZ 2018	Ka barczyk WP, et al. Cukrzyca. Gdzie jesteśmy? Dokąd zmierzamy? Raport Instytutu Ochrony Zdrowia. Warszawa 2018. http://www.rpp.gov.pl/raport_cukrzyca_18.pdf

14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Fiasp stosowanego w leczeniu cukrzycy, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków 2018
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Fiasp stosowanego w leczeniu cukrzycy, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków 2018
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Fiasp stosowanego w leczeniu cukrzycy, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków 2018
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Fiasp stosowanego w leczeniu cukrzycy, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków 2018
- Zał. 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Fiasp zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4330.5.2019.AZ.2
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Fiasp zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4330.5.2019.AKP.9