



Rekomendacja nr 44/2019

z dnia 7 czerwca 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego FIASP (insulinum aspartum) we wskazaniu: cukrzyca typu 1

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego FIASP (insulinum aspartum) we wskazaniu: cukrzyca typu 1.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.

Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianej technologii oparto na 3 badaniach RCT porównujących szybciej działającą insulinę aspart (FIAsp) z insuliną aspart (IAsp) stosowaną jako wielokrotne wstrzyknięcia codzienne insuliny (MDI) – badanie Onset 1 lub stosowaną w ciągłym podskórnym wlewie insuliny (pompa insulinowa, CSII) – badania Onset 4 i Onset 5.

Wyniki analizy klinicznej wykazały, że szybciej działająca insulina aspart (FIAsp) nie jest gorsza od insuliny aspart (IAsp) w zakresie zmiany redukcji poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c w grupie pacjentów, u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI) przed posiłkiem (pre). Ponadto wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść FIAsp w zakresie: 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). Należy jednak wskazać 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%. Ponadto zaobserwowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść FIAsp POST w zakresie docelowego poziomu HbA1c <7,0% i brak hipoglikemii ciężkiej, docelowego poziomu HbA1c ≤6,5%, docelowego poziomu HbA1c ≤6,5% i brak hipoglikemii ciężkiej, docelowego poziomu HbA1c ≤6,5% i brak hipoglikemii ciężkiej i przyrostu masy ciała <3,0%.

Należy jednak podkreślić, że analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami, do których należą m.in. w badaniu Onset 4 nie testowano żadnej hipotezy badawczej oraz nie przeprowadzono



formalnej kalkulacji próby, ponadto badanie obejmowało niewielką liczbę pacjentów, a okres leczenia był stosunkowo krótki (6 tygodni); badania RTC Onset 1 i Onset 5 były badaniami typu *treat-to-target*, w których dla pierwszorzędowego punktu końcowego testowano hipotezę *non-inferiority*, zatem miały one na celu wykazanie, że oceniana interwencja nie jest gorsza od komparatorów; brak badań dotyczących skuteczności praktycznej.

Analiza ekonomiczna przeprowadzona została techniką minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania FIAsp post w miejsce IAsp (wielokrotne wstrzyknięcia dzienne – MDI) i FIAsp w miejsce IAsp (ciągły podskórny wlew insuliny – CSII), zaś użyteczności kosztów (CUA) dla porównania dla porównania FIAsp pre vs IAsp (MDI). Wyniki CMA wskazują, że stosowanie FIAsp po posiłku oraz FIAsp w pompie insulinowej w miejsce IAsp jest [redacted] z perspektywy płatnika. W przypadku CUA oszacowany ICUR wskazuje na [redacted] stosowaną przed posiłkiem względem komparatora zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] oraz [redacted] wydatków w perspektywie wspólnej od ok. [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Należy jednak podkreślić, że tańszy koszt stosowania FIAsp po stronie płatnika wynika wyłącznie z różnicy w poziomach odpłatności (FIAsp - 30% vs IAsp - ryczałt).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Fiasp (Insulinum aspartum), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 1 fiol. 10 ml, EAN: 05909991378059, proponowana cena zbytu netto - [redacted]
- Fiasp (Insulinum aspartum), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów 3 ml Penfill, EAN: 05909991306298, proponowana cena zbytu netto – [redacted].

we wskazaniu: cukrzyca typu 1.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym z [redacted] odpłatnością, w ramach grupy limitowej 14.1 Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich. Wniosek nie zawiera propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych, charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem naczyń krwionośnych oraz nerwów. Wskutek 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.

Cukrzyca typu 1 (T1DM, ang. *Type 1 Diabetes Mellitus*) to choroba autoimmunologiczna lub idiopatyczna, która – na skutek zniszczenia komórek β trzustki – prowadzi zwykle do bezwzględnej niedoboru insuliny, hormonu peptydowego o działaniu ogólnoustrojowym, niezbędnego do

metabolizmu węglowodanów, a także białek i tłuszczów. Typ 1 występuje u 10–20% wszystkich chorych na cukrzycę.

Do głównych objawów cukrzycy zalicza się: spadek masy ciała, zwiększone oddawanie moczu, nadmierne pragnienie, osłabienie i wzmożona senność.

Najistotniejszy wpływ na rokowanie w cukrzycy mają powikłania sercowo-naczyniowe, a także niewydolność nerek, ślepotą oraz zespół stopy cukrzycowej.

W Polsce na cukrzycę typu 1 choruje 6 400 dzieci w wieku 0-14 lat oraz ok. 180 000 osób powyżej 14. r.ż.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne wskazują, iż optymalnym standardem leczenia cukrzycy typu 1 jest insulinoterapia.

Wytyczne zalecają schematy „basal-bolus” u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1. Do insulin bolusowych zalicza się szybko działające analogii insulin (insulina aspart, szybciej działająca insulina aspart, insulina glargine, insulina lispro) i krótko działające insuliny.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego w leczeniu cukrzycy typu I stosuje się:

- leczenie insuliną LAA (ang. *long-acting insulin analogs*, długodziałający analog insuliny) w skojarzeniu z szybko działającym analogiem insuliny (bolus), lub
- leczenie insuliną NPH (ang. *neutral protamine Hagedorn*, insulina ludzka o przedłużonym uwalnianiu) w skojarzeniu z szybko działającą ludzką insuliną (bolus), lub
- insulinę analogową szybko działającą w pompie insulinowej.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2019 r., poz. 38), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są insuliny, w tym:

- krótko działająca insulina ludzka – RHI (ang. *regular human insulin*),
- szybko działający analog insuliny – RAA (ang. *rapid-acting insulin analogs*),
- insulina ludzka o przedłużonym uwalnianiu – NPH,
- długodziałający analog insuliny – LAA,
- mieszanki insuliny – MIX (MIXa – mieszanki insuliny analogowych; MIXh – mieszanki insuliny ludzkich)

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 refundowane są 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.

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Fiasp (insulinum aspartum), zawierającego szybciej działającą insulinę aspart (FIAsp, ang. *Faster Insulin Aspart*), wskazał insulinę aspart (IAsp, ang.

Insulin aspart), należąca do szybko działających analogów insuliny (RAA). Dodatkowo w analizie wpływu na budżet 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.

Wybór uznaje się za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Fiasp jest szybko działającą formą insuliny aspart, w przypadku której dodatek niktynamidu powoduje szybsze początkowe wchłanianie insuliny. Podstawowym działaniem produktu leczniczego Fiasp jest regulowanie metabolizmu glukozy. Insuliny, w tym insulina aspart, 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.

Wnioskowany lek, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu cukrzycy.

Wnioskowane wskazanie (cukrzyca typu 1) mieści się we wskazaniu zarejestrowanym (cukrzyca u dorosłych). Jednak wnioskowane wskazanie potencjalnie rozszerza wskazanie rejestracyjne o populację pediatryczną.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa oparto o 3 badania RCT porównujące szybciej działającą insulinę aspart (FIAsp) z insuliną aspart (IAsp):

- Onset 1 – wielośrodkowe, 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. Do badania włączono 1 143 pacjentów, w tym 381 do grupy IDet + FIAsp pre (insulina podawana 0-2 min przed rozpoczęciem posiłku), 382 do grupy IDet + FIAsp post (insulina podawana 20 min po rozpoczęciu posiłku), 380 do IDet + IAsp pre (insulina podawana 0-2 min przed rozpoczęciem posiłku). Okres interwencji wynosił 26 tygodni, który został wydłużony do 52 tygodni w celu uzyskania dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności terapii stosowanych przed posiłkiem IDet+FIAsp pre i IDet+IAsp pre. Okres obserwacji fazy głównej wynosił 37-40 tygodni, natomiast fazy głównej rozszerzonej 63-66 tygodni. Ryzyko błędów systematycznych zostało ocenione przy użyciu narzędzia Cochrane:
 - dla porównania FIAsp pre vs IAsp pre - niskie dla domen: proces randomizacji, ukrycie kodu alokacji, zaślepienie pacjentów i personelu, zaślepienie oceny wyników w zakresie skuteczności, selektywne raportowanie wyników, inne czynniki oraz

- niejasne dla domen: zaślepienie oceny wyników w zakresie bezpieczeństwa, kompletność danych;
- dla porównania FIAsp post vs IAsp pre - niskie dla domen: proces randomizacji, ukrycie kodu alokacji, zaślepienie oceny wyników w zakresie skuteczności, selektywne raportowanie wyników, inne czynniki; wysokie dla domen: zaślepienie pacjentów i personelu oraz niejasne dla domen: zaślepienie oceny wyników w zakresie bezpieczeństwa, kompletność danych;
 - Onset 4 – randomizowane, dwuramienne, podwójnie zaślepienie 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. Liczba pacjentów włączona do badania wynosiła: grupa FIAsp – 25, grupa IAsp – 12. Okres interwencji wynosił 6 tygodni, natomiast okres obserwacji wynosił 10-13 tygodni. Ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione przy użyciu narzędzia Cochrane na niskie dla domen: zaślepienie pacjentów i personelu, zaślepienie oceny wyników, kompletność danych, selektywne raportowanie wyników, inne czynniki oraz niejasne dla domen: proces randomizacji, ukrycie kodu alokacji;
 - Onset 5 – 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. Liczba pacjentów włączona do badania wynosiła: grupa FIAsp – 236, grupa IAsp – 236. Okres interwencji wynosił 16 tygodni, natomiast okres obserwacji wynosił 23-26 tygodni. Ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione przy użyciu narzędzia Cochrane na niskie dla domen: proces randomizacji, ukrycie kodu alokacji, zaślepienie pacjentów i personelu, zaślepienie oceny wyników, kompletność danych, selektywne raportowanie wyników, inne czynniki

W ocenie jakości życia wykorzystano poniższe skale:

- TRIM-D (ang. *Treatment Related Impact Measures for Diabetes*) - ocena jakości życia w 7 domenach: obciążenie leczeniem, życie codzienne, zarządzanie cukrzycą, przestrzeganie wskazań lekarza, zdrowie psychiczne, funkcje urządzenia, uciążliwość urządzenia wg 5-stopniowej skali Likiertha punktowane tak, że wyższe wynik wskazuje na lepszy stan zdrowia;
- SF-36 v 2 (ang. *The Medical Outcomes Study 36-Items Short – Form Health Survey version 2*) - ocena jakości życia w 4 domenach związanych z funkcjonowaniem fizycznym oraz w 4 związanymi z funkcjonowaniem psychicznym. Po obliczeniu punktów ze wszystkich 8 domen uzyskuje się wynik w postaci 100-punktowej skali od 0 do 100, gdzie wyższa punktacja oznacza lepszą jakość życia.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa posłużono się następującymi parametrami:

- MD – ang. *mean differences*, różnica średnich;
- NNT – ang. *number needed-to-treat*, liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy w określonym czasie;
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans;
- RR – ang. *relative risk*, ryzyko względne;
- *rate ratio*, wskaźnik częstości.

Skuteczność kliniczna

Jakość życia

W wyniku badania Onset 1 stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść FIAsp w porównaniu z IAsp w zakresie oceny w skali SF-36 v2 - sumaryczna komponenta fizyczna dla 26-tygodniowego okresu leczenia, u pacjentów u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI, ang. *multiple daily injections*) przed posiłkiem (pre) – różnica średnich wynosiła MD=-1,00 (95%CI: -1,75; -0,25).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie:

- oceny jakości życia wg kwestionariusza TRIM-D;
- oceny w skali SF-36 v2 - sumaryczna komponenta fizyczna dla 52-tygodniowego okresu leczenia, u pacjentów u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI) przed posiłkiem (pre);
- oceny w skali SF-36 v2 - sumaryczna komponenta fizyczna dla 26-tygodniowego okresu leczenia, u pacjentów u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI) po posiłku (post);
- oceny w skali SF-36 v2 - sumaryczna komponenta psychiczna.

Kontrola glikemii

Analiza wyników badań wykazała:

- dla porównania FIAsp vs IAsp oceniana interwencja (FIAsp) nie jest gorsza od komparatora (hipoteza *non-inferiority*) w zakresie:

- zmiany redukcji poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c w grupie pacjentów, u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI) przed posiłkiem (pre) (Onset 1):
 - dla 26-tygodniowego okresu leczenia - różnica średnich wynosiła MD=-0,15 pp (95%CI: -0,23; -0,07);
 - dla 52-tygodniowego okresu leczenia - różnica średnich wynosiła MD=-0,10 pp (95%CI: -0,19; -0,00);

- istotne statystycznie różnice na korzyść FIAsp w porównaniu z IAsp w zakresie:

- zmiany przyrostu PPG (glikemia poposiłkowa) po 1h od posiłku (test posiłkowy):
 - w grupie pacjentów, u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI) przed posiłkiem (pre) (Onset 1):
 - dla 26-tygodniowego okresu leczenia - różnica średnich wynosiła MD=-1,18 mmol/l (95%CI: -1,65; -0,71);
 - dla 52-tygodniowego okresu leczenia - różnica średnich wynosiła MD=-0,91 mmol/l (95%CI: -1,40; -0,43);
 - w grupie pacjentów, u których stosowano ciągły podskórny wlew insuliny (pompa insulinowa, CSII) przed posiłkiem (pre) - różnica średnich wynosiła MD=-0,91 mmol/l (95%CI: -1,43; -0,39) (Onset 5);
- zmiany przyrostu PPG (glikemia poposiłkowa) po 2h od posiłku (test posiłkowy):
 - w grupie pacjentów, u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI) przed posiłkiem (pre) dla 26-tygodniowego okresu leczenia - różnica średnich wynosiła MD=-0,67 mmol/l (95%CI: -1,29; -0,04) (Onset 1);
 - w grupie pacjentów, u których stosowano ciągły podskórny wlew insuliny (pompa insulinowa, CSII) przed posiłkiem (pre) - różnica średnich wynosiła MD=-0,90 mmol/l (95%CI: -1,58; -0,22) (Onset 5);

- zmiany przyrostu PPG w 7-9-7-punktowym SMPG (ang. *Self-measured plasma glucose*, samodzielny pomiar glukozy w osoczu) (wszystkie posiłki) - w grupie pacjentów, u których stosowano ciągły podskórny wlew insuliny (CSII) przed posiłkiem (pre) - różnica średnich wynosiła MD=-0,46 mmol/l (95%CI: -0,90; -0,02) (Onset 5);
- zmiany przyrostu PPG w 7-9-7-punktowym SMPG (śniadanie) - w grupie pacjentów, u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI) przed posiłkiem (pre) dla 52-tygodniowego okresu leczenia - różnica średnich wynosiła MD=-0,44 mmol/l (95%CI: -0,87; -0,01) (Onset 1);
- docelowego poziomu HbA1c<7% - o 47% wyższa szansa osiągnięcia docelowego poziomu HbA1c<7% w grupie pacjentów, u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI) przed posiłkiem (pre) dla 26-tygodniowego okresu leczenia – OR=1,47 (95%CI: 1,02; 2,13);

Analiza wyników badań wykazała istotne statystycznie różnice na niekorzyść FIAsp w porównaniu z IAsp w zakresie:

- mniejszej redukcji poziomu HbA1c w grupie pacjentów, u których stosowano ciągły podskórny wlew insuliny (CSII) przed posiłkiem (pre) - różnica średnich wynosiła MD=0,09 pp (95%CI: 0,01; 0,17) (Onset 5);
- zmiany przyrostu PPG (glikemia poposiłkowa) po 1h od posiłku (test posiłkowy) w grupie pacjentów, u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI) po posiłku (post) dla 26-tygodniowego okresu leczenia – różnica średnich wynosiła MD=0,93 mmol/l (95%CI: 0,46; 1,40) (Onset 1);
- docelowego poziomu HbA1c <7,0% i braku hipoglikemii ciężkiej – o 32% niższa szansa osiągnięcia wskazanego punktu końcowego w grupie pacjentów, u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI) po posiłku (post) dla 26-tygodniowego okresu leczenia – OR=0,66 (95%CI: 0,44; 0,96);
- docelowego poziomu HbA1c ≤6,5% - o 48% niższa szansa osiągnięcia wskazanego punktu końcowego w grupie pacjentów, u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI) po posiłku (post) dla 26-tygodniowego okresu leczenia – OR=0,52 (95%CI: 0,30; 0,91);
- docelowego poziomu HbA1c ≤6,5% i braku hipoglikemii ciężkiej - o 52% niższa szansa osiągnięcia wskazanego punktu końcowego w grupie pacjentów, u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI) po posiłku (post) dla 26-tygodniowego okresu leczenia – OR=0,48 (95%CI: 0,27; 0,85);
- docelowego poziomu HbA1c ≤6,5% i braku hipoglikemii ciężkiej i przyrostu masy ciała <3,0% - o 59% niższa szansa osiągnięcia wskazanego punktu końcowego w grupie pacjentów, u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI) po posiłku (post) dla 26-tygodniowego okresu leczenia – OR=0,41 (95%CI: 0,21; 0,79).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania FIAsp vs IAsp w zakresie:

- badanie Onset 1:
 - redukcji poziomu HbA1c w grupie pacjentów u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI) po posiłku (post);
 - redukcji poziomu glukozy na czczo w surowicy (FPG, ang. *Fasting Plasma Glucose*);
 - zmiany przyrostu PPG po 2h od posiłku (test posiłkowy) w grupie pacjentów, u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI) przed posiłkiem (pre) dla 52-tygodniowego okresu leczenia oraz w grupie pacjentów, u których stosowano insulinę po posiłku (post);
 - zmiany przyrostu PPG po 3h oraz po 4 h od posiłku;

- zmiany przyrostu PPG w 7-9-7-punktowym SMPG (wszystkie posiłki) w grupie pacjentów w grupie pacjentów, u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI);
- zmiany przyrostu PPG w 7-9-7-punktowym SMPG (wszystkie posiłki) w grupie pacjentów w grupie pacjentów, u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI);
- zmiany przyrostu PPG w 7-9-7-punktowym SMPG (śniadanie) w grupie pacjentów, u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI) przed posiłkiem (pre) dla 26-tygodniowego okresu leczenia i po posiłku (post) dla 6-tygodniowego okresu leczenia;
- zmiany przyrostu PPG w 7-9-7-punktowym SMPG (obiad);
- zmiany przyrostu PPG w 7-9-7-punktowym SMPG (kolacja) w grupie pacjentów, u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI) przed posiłkiem (pre) dla 26-tygodniowego okresu leczenia i po posiłku (post) dla 6-tygodniowego okresu leczenia;
- docelowego poziomu HbA1c <7,0% w grupie pacjentów, u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI) przed posiłkiem (pre) dla 52-tygodniowego okresu leczenia oraz w grupie pacjentów, u których stosowano insulinę po posiłku (post);
- docelowego poziomu HbA1c <7,0% i braku hipoglikemii ciężkiej w grupie pacjentów, u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI) przed posiłkiem (pre);
- docelowego poziomu HbA1c <7,0% i braku hipoglikemii ciężkiej i przyrostu masy ciała <3,0%;
- docelowego poziomu HbA1c ≤6,5% w grupie pacjentów, u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI) przed posiłkiem (pre);
- docelowego poziomu HbA1c ≤6,5% i braku hipoglikemii ciężkiej w grupie pacjentów, u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI) przed posiłkiem (pre);
- docelowego poziomu HbA1c ≤6,5% i braku hipoglikemii ciężkiej i przyrostu masy ciała <3,0% w grupie pacjentów, u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI) przed posiłkiem (pre);
- badanie Onset 4:
 - redukcji poziomu HbA1c w grupie pacjentów, u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI) po posiłku (post) dla 6-tygodniowego okresu leczenia;
 - redukcji poziomu glukozy na czczo w surowicy (FPG);
 - zmiany przyrostu PPG po 3h oraz po 4 h od posiłku;
 - zmiany przyrostu PPG w 7-9-7-punktowym SMPG (wszystkie posiłki) w grupie pacjentów, u których stosowano ciągły podskórny wlew insuliny (CSII) dla 6-tygodniowego okresu leczenia;
 - zmiany przyrostu PPG w 7-9-7-punktowym SMPG (wszystkie posiłki) w grupie pacjentów, u których stosowano ciągły podskórny wlew insuliny (CSII) dla 6-tygodniowego okresu leczenia;
 - zmiany przyrostu PPG w 7-9-7-punktowym SMPG (śniadanie, obiad, kolacja);
 - docelowego poziomu HbA1c <7,0% oraz ≤6,5%;

- badanie Onset 5:
 - redukcji poziomu glukozy na czczo w surowicy (FPG);
 - zmiany przyrostu PPG po 3h oraz po 4 h od posiłku;
 - zmiany przyrostu PPG w 7-9-7-punktowym SMPG (śniadanie, obiad, kolacja);
 - docelowego poziomu HbA1c <7,0%;
 - docelowego poziomu HbA1c <7,0% i braku hipoglikemii ciężkiej.

Hipoglikemia (dane dychotomiczne)

W wyniku badania Onset 1 wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść FIAsp w porównaniu z IAsp w zakresie:

- dla porównania FIAsp PRE vs IAsp w grupie MDI (Onset 1):
 - hipoglikemia ogółem:
 - dla 26-tygodniowego okresu leczenia – mniejsze o 2% ryzyko wystąpienia hipoglikemii ogółem – RR=0,98 (95%CI: 0,96; 0,997), a NNT=49 (95%CI: 27; 312);
 - dla 52-tygodniowego okresu leczenia – mniejsze o 2% ryzyko wystąpienia hipoglikemii ogółem – RR=0,98 (95%CI: 0,97; 0,999), a NNT=56 (95%CI: 29; 751);
 - hipoglikemia potwierdzona:
 - dla 26-tygodniowego okresu leczenia – mniejsze o 4% ryzyko wystąpienia hipoglikemii potwierdzonej – RR=0,96 (95%CI: 0,93; 0,99), a NNT=23 (95%CI: 14; 84);
 - dla 52-tygodniowego okresu leczenia – mniejsze o 4% ryzyko wystąpienia hipoglikemii potwierdzonej – RR=0,96 (95%CI: 0,93; 0,99), a NNT=28 (95%CI: 16; 166);
 - hipoglikemia ciężka lub potwierdzona:
 - dla 26-tygodniowego okresu leczenia – mniejsze o 5% ryzyko wystąpienia hipoglikemii ciężkiej lub potwierdzonej – RR=0,95 (95%CI: 0,92; 0,98), a NNT=22 (95%CI: 14; 64);
 - dla 52-tygodniowego okresu leczenia – mniejsze o 4% ryzyko wystąpienia hipoglikemii ciężkiej lub potwierdzonej – RR=0,96 (95%CI: 0,93; 0,99), a NNT=28 (95%CI: 16; 146);
 - hipoglikemia dzienna ogółem:
 - dla 26-tygodniowego okresu leczenia – mniejsze o 2% ryzyko wystąpienia hipoglikemii dziennej ogółem – RR=0,98 (95%CI: 0,96; 0,99), a NNT=44 (95%CI: 25; 196);
 - dla 52-tygodniowego okresu leczenia – mniejsze o 2% ryzyko wystąpienia hipoglikemii dziennej ogółem – RR=0,98 (95%CI: 0,96; 0,997), a NNT=28 (95%CI: 27; 312);
 - hipoglikemia dzienna potwierdzona:
 - dla 26-tygodniowego okresu leczenia – mniejsze o 5% ryzyko wystąpienia hipoglikemii dziennej potwierdzonej – RR=0,95 (95%CI: 0,92; 0,99), a NNT=24 (95%CI: 14; 97);

- dla 52-tygodniowego okresu leczenia – mniejsze o 4% ryzyko wystąpienia hipoglikemii dziennej potwierdzonej – RR=0,96 (95%CI: 0,92; 0,99), a NNT=23 (95%CI: 14; 79);
- hipoglikemia dzienna ciężka lub potwierdzona:
 - dla 26-tygodniowego okresu leczenia – mniejsze o 5% ryzyko wystąpienia hipoglikemii dziennej ciężkiej lub potwierdzonej – RR=0,95 (95%CI: 0,92; 0,98), a NNT=21 (95%CI: 13; 59);
 - dla 52-tygodniowego okresu leczenia – mniejsze o 5% ryzyko wystąpienia hipoglikemii dziennej ciężkiej lub potwierdzonej – RR=0,95 (95%CI: 0,92; 0,98), a NNT=22 (95%CI: 14; 64);
- hipoglikemia objawowa dzienna ciężka lub potwierdzona:
 - dla 26-tygodniowego okresu leczenia – mniejsze o 4% ryzyko wystąpienia hipoglikemii objawowej dziennej ciężkiej lub potwierdzonej – RR=0,96 (95%CI: 0,92; 0,999), a NNT=25 (95%CI: 13; 691);
 - dla 52-tygodniowego okresu leczenia – mniejsze o 5% ryzyko wystąpienia hipoglikemii objawowej dziennej ciężkiej lub potwierdzonej – RR=0,95 (95%CI: 0,92; 0,99), a NNT=29 (95%CI: 16; 206);
- dla porównania FIAsp POST vs IAsp (dla 26-tygodniowego okresu leczenia):
 - hipoglikemia ogółem - mniejsze o 2% ryzyko wystąpienia hipoglikemii ogółem – RR=0,98 (95%CI: 0,96; 0,999), a NNT=54 (95%CI: 29; 638);
 - hipoglikemia dzienna ogółem - mniejsze o 2% ryzyko wystąpienia hipoglikemii dziennej ogółem – RR=0,98 (95%CI: 0,96; 0,999), a NNT=54 (95%CI: 29; 638);
 - hipoglikemia dzienna ciężka lub potwierdzona - mniejsze o 4% ryzyko wystąpienia hipoglikemii dziennej ciężkiej lub potwierdzonej – RR=0,96 (95%CI: 0,93; 0,995), a NNT=29 (95%CI: 16; 206);
 - hipoglikemia objawowa nocna ciężka lub potwierdzona - mniejsze o 11% ryzyko wystąpienia hipoglikemii objawowej nocnej ciężkiej lub potwierdzonej – RR=0,89 (95%CI: 0,80; 0,99), a NNT=14 (95%CI: 8; 165).

W badaniu Onset 1 nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych:

- dla porównania FIAsp PRE vs IAsp: 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;
- dla porównania FIAsp POST vs IAsp: 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.

Badania Onset 4 i Onset 5 nie wykazały istotnych statycznie różnic w zakresie poszczególnych rodzajów hipoglikemii.

Hipoglikemia (dane ciągłe)

Wyniki badań wykazały istotne statystycznie różnice na korzyść FIAsp w porównaniu z IAsp w zakresie:

- dla porównania FIAsp PRE vs IAsp w grupie MDI (Onset 1):
 - hipoglikemia objawowa potwierdzona lub ciężka:
 - dla 26-tygodniowego okresu leczenia – niższą o 4% częstość wystąpienia hipoglikemii objawowej potwierdzonej lub ciężkiej – Rate Ratio=0,96 (95%CI: 0,93; 0,99);
 - dla 52-tygodniowego okresu leczenia – niższą o 4% częstość wystąpienia hipoglikemii objawowej potwierdzonej lub ciężkiej – Rate Ratio=0,96 (95%CI: 0,94; 0,98);
 - hipoglikemia nocna ogółem – dla 52-tygodniowego okresu leczenia – niższą o 10% częstość wystąpienia hipoglikemii nocnej ogółem – Rate Ratio=0,90 (95%CI: 0,86; 0,94);
 - hipoglikemia nocna potwierdzona:
 - dla 26-tygodniowego okresu leczenia – niższą o 13% częstość wystąpienia hipoglikemii nocnej potwierdzonej – Rate Ratio=0,87 (95%CI: 0,81; 0,94);
 - dla 52-tygodniowego okresu leczenia – niższą o 15% częstość wystąpienia hipoglikemii nocnej potwierdzonej – Rate Ratio=0,85 (95%CI: 0,81; 0,90);
 - hipoglikemia nocna objawowa ciężka lub potwierdzona:
 - dla 26-tygodniowego okresu leczenia – niższą o 17% częstość wystąpienia hipoglikemii nocnej objawowej ciężkiej lub potwierdzonej – Rate Ratio=0,83 (95%CI: 0,77; 0,90);
 - dla 52-tygodniowego okresu leczenia – niższą o 17% częstość wystąpienia hipoglikemii nocnej objawowej ciężkiej lub potwierdzonej – Rate Ratio=0,83 (95%CI: 0,78; 0,88);
- dla porównania FIAsp POST vs IAsp w grupie MDI dla 26-tygodniowego okresu leczenia (Onset 1):
 - hipoglikemia potwierdzona - niższą o 7% częstość wystąpienia hipoglikemii potwierdzonej – Rate Ratio=0,93 (95%CI: 0,90; 0,95);
 - hipoglikemia objawowa potwierdzona lub ciężka – niższą o 7% częstość wystąpienia hipoglikemii objawowej potwierdzonej lub ciężkiej – Rate Ratio=0,93 (95%CI: 0,90; 0,95);
 - hipoglikemia dzienna potwierdzona - niższą o 7% częstość wystąpienia hipoglikemii dziennej potwierdzonej – Rate Ratio=0,93 (95%CI: 0,91; 0,96);
 - hipoglikemia dzienna objawowa ciężka lub potwierdzona - niższą o 6% częstość wystąpienia hipoglikemii dziennej objawowej ciężkiej lub potwierdzonej – Rate Ratio=0,94 (95%CI: 0,91; 0,97);
 - hipoglikemia nocna potwierdzona - niższą o 10% częstość wystąpienia hipoglikemii nocnej potwierdzonej – Rate Ratio=0,90 (95%CI: 0,83; 0,97);
 - hipoglikemia nocna objawowa ciężka lub potwierdzona - niższą o 13% częstość wystąpienia hipoglikemii nocnej objawowej ciężkiej lub potwierdzonej – Rate Ratio=0,87 (95%CI: 0,81; 0,94);
 - hipoglikemia nocna ciężka wg ADA - niższą o 70% częstość wystąpienia hipoglikemii nocnej ciężkiej wg ADA – Rate Ratio=0,30 (95%CI: 0,12; 0,75);
- dla porównania FIAsp PRE vs IAsp w grupie CSII dla 16-tygodniowego okresu leczenia (Onset 5):

- o hipoglikemia ogółem - niższą o 4% częstość wystąpienia hipoglikemii ogółem – Rate Ratio=0,96 (95%CI: 0,93; 0,98);
- o hipoglikemia nocna ogółem - niższą o 12% częstość wystąpienia hipoglikemii nocnej ogółem – Rate Ratio=0,88 (95%CI: 0,81; 0,95).

Wyniki badań wykazały istotne statystycznie różnice na niekorzyść FIAsp w porównaniu z IAsp w zakresie:

- dla porównania FIAsp PRE vs IAsp w grupie CSII dla 6-tygodniowego okresu leczenia (Onset 4):
 - o hipoglikemia ogółem – ponad 2-krotnie wyższą częstość wystąpienia hipoglikemii ogółem – Rate Ratio=2,03 (95%CI: 1,60; 2,57);
 - o hipoglikemia potwierdzona – ponad 2-krotnie wyższą częstość wystąpienia hipoglikemii potwierdzonej – Rate Ratio=2,12 (95%CI: 1,45; 3,09);
 - o hipoglikemia objawowa potwierdzona lub ciężka – prawie 2-krotnie wyższą częstość wystąpienia hipoglikemii objawowej potwierdzonej lub ciężkiej – Rate Ratio=1,85 (95%CI: 1,20; 2,84);
 - o hipoglikemia potwierdzona lub ciężka – ponad 2-krotnie wyższą częstość wystąpienia hipoglikemii potwierdzonej lub ciężkiej – Rate Ratio=2,12 (95%CI: 1,45; 3,09);
 - o hipoglikemia ciężka wg ADA – ponad 2-krotnie wyższą częstość wystąpienia hipoglikemii ciężkiej wg ADA – Rate Ratio=2,12 (95%CI: 1,45; 3,09);
 - o hipoglikemia dzienna ogółem - prawie 2-krotnie wyższą częstość wystąpienia hipoglikemii dziennej ogółem – Rate Ratio=1,98 (95%CI: 1,55; 2,54);
 - o hipoglikemia dzienna potwierdzona – ponad 2-krotnie wyższą częstość wystąpienia hipoglikemii dziennej potwierdzonej – Rate Ratio=2,11 (95%CI: 1,41; 3,15);
 - o hipoglikemia dzienna ciężka lub potwierdzona – ponad 2-krotnie wyższą częstość wystąpienia hipoglikemii dziennej ciężkiej lub potwierdzonej – Rate Ratio=2,11 (95%CI: 1,41; 3,15);
 - o hipoglikemia dzienna objawowa ciężka lub potwierdzona – prawie 2-krotnie wyższą częstość wystąpienia hipoglikemii dziennej objawowej ciężkiej lub potwierdzonej – Rate Ratio=1,96 (95%CI: 1,23; 3,13);
 - o hipoglikemia nocna ogółem - prawie 3-krotnie wyższą częstość wystąpienia hipoglikemii nocnej ogółem – Rate Ratio=2,71 (95%CI: 1,05; 7,03).

Dla pozostałych rodzajów hipoglikemii nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic.

Hiperglikemia

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 jednak 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%).

Końcowa dawka insuliny

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 insulin (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.

Przyrost masy ciała

Wykazano statystycznie istotną różnicę na korzyść FIAsp w porównaniu z IAsp w zakresie redukcji masy ciała:

- badanie Onset 5 – różnica średnich wynosiła MD=-0,43 kg (95%CI: -0,81; -0,06);
- metaanaliza badań Onset 4 i Onset 5 – różnica średnich wynosiła MD=-0,31 kg (95%CI: -0,54; -0,09).

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.

Bezpieczeństwo

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 (ang. *treatment emergent adverse events*); 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, ang. *treatment emergent serious adverse events*), zgony ogółem (u pacjentów przyjmujących FIAsp odnotowano 1 zgon – wystąpił on w badaniu Onset 1 w grupie przyjmującej FIAsp po rozpoczęciu posiłku).

Analiza wyników badania Onset 1 w odniesieniu szczegółowych TEAEs raportowanych u $\geq 5\%$ pacjentów wykazała statystycznie istotną różnicę na korzyść FIAsp w porównaniu z IAsp w zakresie grypy:

- dla porównania FIAsp PRE vs IAsp:
 - dla 26-tygodniowego okresu leczenia - mniejsze o 49% ryzyko wystąpienia grypy w grupie FIAsp – RR=0,51 (95%CI: 0,27; 0,99), a NNT=32 (95%CI: 16; 732) -
 - dla 52-tygodniowego okresu leczenia - mniejsze o 41% ryzyko wystąpienia grypy w grupie FIAsp – RR=0,59 (95%CI: 0,35; 0,97), a NNT=25 (95%CI: 13; 378);
- dla porównania FIAsp POST vs IAsp dla 16-tygodniowego okresu leczenia – mniejsze o 56% ryzyko wystąpienia grypy w grupie FIAsp – RR=0,44 (95%CI: 0,22; 0,89), a NNT=28 (95%CI: 15; 156).

Wyniki badań RCT dotyczących cukrzycy typu 1 dla porównania FIAsp vs IAsp nie wykazały istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do pozostałych szczegółowych TEAEs raportowanych u $\geq 5\%$ pacjentów.

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).

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Fiasp do działań niepożądanych występujących bardzo często należy hipoglikemia, natomiast do działań niepożądanych występujących często należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz objawy alergii skórnej.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych – URPL, Europejska Agencja Leków, ang. *European Medicines Agency* – EMA) odnaleziono dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Fiasp:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) – odnaleziono 2 komunikaty z 30.03.2018 oraz 16.04.2018 r. dotyczące 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;
- Europejska Agencja Leków (EMA) – komunikat z 23.03.2018 r. dotyczący zmiany barwy iniekcji insuliny Fiasp w celu uniknięcia pomyłek z insuliną Tresiba.

Na stronie Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration* – FDA) nie odnaleziono komunikatów na temat bezpieczeństwa stosowania szybko działającej insuliny aspart (Fiasp).

Ograniczenia

Na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- w badaniu Onset 4 nie testowano żadnej hipotezy badawczej oraz nie przeprowadzono formalnej kalkulacji próby, ponadto badanie obejmowało niewielką liczbę pacjentów, a okres leczenia był stosunkowo krótki (6 tygodni);
- 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*. Tym samym tak zaprojektowane badania nie pozwalają na jednoznaczne wnioskowanie o wyższości ocenianej interwencji nad komparatorami;
- badania RCT włączone do analizy 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;
- brak badań dotyczących skuteczności praktycznej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka (RSS – *risk sharing scheme*).

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.*

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizy użyteczności kosztów (CUA), z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy). W analizie użyteczności kosztów przyjęto dożywni horyzont czasowy (56 lat), natomiast w analizie minimalizacji kosztów przyjęto horyzont czasowy równy 1 rok. W analizie porównano:

- FIAsp stosowany przed posiłkiem (FIAsp pre) z IAsp – MDI (analiza użyteczność kosztów);
- FIAsp stosowany po posiłku (FIAsp post) z IAsp – MDI (analiza minimalizacji kosztów);
- FIAsp z IAsp – CSII (analiza minimalizacji kosztów).

W modelu ekonomicznym uwzględniono:

- w ramach analizy użyteczność kosztów: koszty insulinoterapii, koszty powikłań, koszty prewencji powikłań;
- w ramach analizy minimalizacji kosztów: koszty insulinoterapii.

Uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

CMA

Wyniki podstawowej analizy minimalizacji kosztów wskazują, że:

- stosowanie FIAsp post w miejsce IAsp (wielokrotne wstrzyknięcia codzienne – MDI):
 - z perspektywy NFZ powoduje [redacted]
 - z perspektywy wspólnej [redacted]
- stosowanie FIAsp w miejsce IAsp (ciągły podskórny wlew insuliny – CSII):
 - z perspektywy NFZ powoduje [redacted];
 - z perspektywy wspólnej [redacted]

Cena przy której koszt stosowania ocenianej interwencji jest równy kosztowi stosowania komparatora wynosi:

- dla porównania FIAsp post vs IAsp (MDI):
 - o Fiasp 5 wkładów 3 ml Penfill – [redacted]
 - o Fiasp 1 fiol. 10 ml – [redacted]
- dla porównania FIAsp vs IAsp (CSII):

- Fiasp 5 wkładów 3 ml Penfill – [REDACTED]
- Fiasp 1 fiol. 10 ml – [REDACTED]

Przeprowadzana analiza wrażliwości w ramach analizy minimalizacji kosztów wykazała [REDACTED] w wariantach, w których przyjęto najtańszą insulinę oraz dawkowanie z badania (odpowiednio [REDACTED] w populacji pacjentów stosujących Fiasp we wstrzyknięciach podskórnych oraz [REDACTED] w populacji pacjentów stosujących Fiasp w pompie insulinowej). W tych przypadkach oszacowana cena zbytu netto jest [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto dla analizowanego leku (w zależności od opakowania i przyjętego scenariusza, cena ta jest niższa o ok [REDACTED]).

CUA

Wyniki podstawowej analizy użyteczności kosztów wskazują, że stosowanie FIASp pre w porównaniu z IAsp generuje [REDACTED] kosztu inkrementalnego na poziomie:

- z perspektywy NFZ: - [REDACTED]
- z perspektywy wspólnej: - [REDACTED]

Wartości inkrementalnego wskaźnika użyteczności kosztów (ICUR) dla porównania FIASp przed posiłkiem w miejscu IAsp wskazuje na [REDACTED] zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej.

Wartość ceny progowej dla opakowania Fiasp z perspektywy wspólnej wynosi:

- dla porównania FIASp pre vs IAsp (MDI):
 - Fiasp 5 wkładów 3 ml Penfill [REDACTED]
 - Fiasp 1 fiol. 10 ml – [REDACTED]

Jednokierunkowa analiza wrażliwości przeprowadzona w ramach analizy użyteczności kosztów wykazała, że FIASp jest [REDACTED] od komparatorów w każdej z przyjętych perspektyw, uwzględniających takie parametry jak wartość stóp dyskontowych, długość horyzontu czasowego, koszty, użyteczności oraz zmiany parametrów HbA1c i BMI.

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości w ramach analizy użyteczności kosztów wykazują wysokie prawdopodobieństwo [REDACTED] kosztowej opłacalności FIASp pre, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 139 953 PLN/QALY.

Ograniczenia

Na niepewność wyników przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące czynniki:

- nie zidentyfikowano danych dotyczących użyteczności uwzględnionych powikłań dla cukrzycy typu 1. W konsekwencji w analizie wykorzystano dane dla pacjentów z cukrzycą typu 2;
- w modelu nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, za wyjątkiem hipoglikemii (brak statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy interwencjami ocenianymi w ramach CUA);
- przyjęto założenie, 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;

- analiza kosztów użyteczności dla porównania FIAsp pre vs IAsp została przeprowadzona na podstawie wyników istotnych statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii wykazanych w analizie klinicznej, natomiast nie uwzględniono różnic w efektach na niekorzyść wnioskowanego leku, zakładając porównywalną skuteczność; wskazane podejście przyczynia się do faworyzowania ocenianej interwencji;
- część wyników istotnych statystycznie wykazanych w analizie klinicznej nie jest istotna klinicznie, a także dla analizowanych punktów końcowych obserwowano zarówno wyniki na korzyść jak i na niekorzyść badanej interwencji, tym samym wybór techniki analitycznej – analiza użyteczności kosztów nie jest uzasadniona. W analizowanym problemie decyzyjnym najodpowiedniejszą techniką analityczną wydaje się być analiza minimalizacji kosztów;
- przedstawienie odrębnych analiz dla FIAsp stosowanego przed posiłkiem i FIAsp stosowanego po posiłku wydaje się niezasadne, z uwagi na zapisy w ChPL Fiasp, które dopuszczają oba sposoby podawania leku, a tym samym przyszła praktyka kliniczna pozostaje nieznaną; Agencja przeprowadziła obliczenia własne w tym zakresie, które przedstawiono poniżej (bez rozróżnienia na moment podaży insuliny).
- dawkowanie insuliny 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;
- w modelu nie uwzględniono wszystkich, możliwych do zastosowania insuliny 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). 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.

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów przy założeniu dawkowania na poziomie DDD dla insuliny wynoszącego 40 IU 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.

Wyniki podstawowej analizy minimalizacji kosztów wskazują, że:

- stosowanie FIAsp w miejsce IAsp (wielokrotne wstrzyknięcia codzienne – MDI):
 - z perspektywy NFZ powoduje [redacted]
 - z perspektywy wspólnej [redacted]
- stosowanie FIAsp w miejsce IAsp (ciągły podskórny wlew insuliny – CSII):
 - z perspektywy NFZ powoduje [redacted]
 - z perspektywy wspólnej [redacted]

Należy mieć na uwadze, że obliczenia te mają charakter uproszczony, gdyż bazują na założeniu o porównywalnej skuteczności stosowania interwencji przed i po posiłku, zaś wyniki analizy klinicznej w tym zakresie są niejednoznaczne.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z przedstawieniem randomizowanych badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad obecnie dostępnym leczeniem standardowym nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, analiza wpływu na budżet płatnika pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Fiasp (insulina aspart) we wnioskowanym wskazaniu. Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 2 lata z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej. Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie FIAsp po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi [redacted] osób w kolejnych latach finansowania. Założono, że [redacted]

[redacted] W analizie uwzględniono jedynie koszty insulinoterapii.

Wprowadzenie finansowania wnioskowanej technologii będzie skutkowało:

- [redacted] kosztów inkrementalnych z perspektywy NFZ o:
 - [redacted] w I roku refundacji;
 - [redacted] w II roku refundacji;
- [redacted] kosztów inkrementalnych z perspektywy wspólnej o:
 - [redacted] w I roku refundacji;
 - [redacted] w II roku refundacji.

Należy wskazać, iż spadek kosztów inkrementalnych z perspektywy NFZ wynika wyłącznie z poziomu odpłatności za insuliny (FIAsp 30% vs IAsp ryczałt). Jednocześnie wskazany poziom odpłatności FIAsp (30%) skutkuje wzrostem kosztów po stronie pacjenta.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że największy wpływ na wydatki inkrementalne płatnika publicznego w porównaniu z wynikami analizy podstawowej wystąpił w przypadku uwzględnienia:

- [redacted] – koszty inkrementalne wynoszą [redacted] PLN w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego i są [redacted]
- [redacted] koszty inkrementalne wynoszą [redacted] PLN w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego i są niższe kolejno o ok. [redacted]

W analizie przeprowadzonej z perspektywy wspólnej największy wpływ na wyniki analizy przy przyjęciu [redacted] – koszty inkrementalne wynoszą [redacted] niż w analizie podstawowej.

Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na przyjęte [redacted]

Ograniczenia

Niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet jest uzależniona od założonej liczebności populacji docelowej oraz założonego udziału w rynku.

Założenia wnioskodawcy dotyczące udziałów w rynku poszczególnych produktów leczniczych obarczone są największą niepewnością.

Ponadto w analizie 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 [redacted]

[redacted] Powyższe założenie budzi wątpliwości z uwagi [redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 rekomendacje postępowania klinicznego w leczeniu cukrzycy typu 1:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) 2019 (Polska);
- Diabetes Canada (DC) 2018 TDM1 (Kanada);
- Diabetes UK Position Statements 2019 (Wielka Brytania);
- International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD – Danne) 2018 (międzynarodowe).

Odnalezione wytyczne wskazują insulinoterapię jako optymalny standard leczenia cukrzycy typu 1 (PTD 2019, DC 2018, Diabetes UK Position Statements 2019, ISPAD 2018).

Dodatkowo kanadyjskie wytyczne wymieniają insulinę aspart wśród szybko działających analogów insuliny stosowanych jako insuliny bolusowe w leczeniu cukrzycy typu 1 u pacjentów dorosłych (DC 2018). Ponadto wskazują, iż szybciej działająca insulina aspart jest uwalniana szybciej niż insulina aspart. U pacjentów z cukrzycą typu 1 wykazano, że nie jest gorsza (ang. *non-inferior*) w zakresie redukcji HbA1C i lepsza w zakresie poposiłkowej kontroli glikemii.

Według międzynarodowych wytycznych ISPAD 2018 dedykowanych populacji pediatrycznej, szybciej działająca insulina aspart jest szybciej uwalniana 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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania produktu Fiasp:

- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2017 (Walia) – w sytuacji, gdy produkt leczniczy stanowi nową formułę refundowanego produktu leczniczego i generuje te same lub niższe koszty. AWMSG odstępuje od oceny produktu leczniczego - Fiasp spełnia te warunki względem produktu leczniczego NovoRapid;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2017 (Szkocja) - rekomendacja pozytywna we wskazaniu: leczenie cukrzycy u dorosłych;

- Haute Autorité de Santé (HAS) 2017 (Francja) – rekomendacja pozytywna we wskazaniu: leczenie cukrzycy u dorosłych;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2018 (Australia) - rekomendacja pozytywna we wskazaniu: leczenie cukrzycy u dorosłych;
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) 2017 (Szwecja) - rekomendacja negatywna we wskazaniu leczenie cukrzycy u dorosłych ze względu na zaproponowaną cenę produktu leczniczego.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Fiasp jest refundowany:

- w postaci roztworu w 13 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Austria, Belgia, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Grecja, Holandia, Irlandia, Luksemburg, Norwegia, Szwajcaria, Wielka Brytania.
- w postaci wkładów Penfill w 14 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Austria, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Holandia, Irlandia, Islandia, Niemcy, Norwegia, Słowenia, Szwajcaria, Wielka Brytania, Włochy.

Lek jest refundowany w jednym z krajów (Grecja) o PKB *per capita* zbliżonym do Polski.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.03.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4600.394.2019.2.MN; PLR.4600.393.2019.2.MN), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Fiasp (insulinum aspartum), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów 3 ml Penfill, EAN: 05909991306298; Fiasp (insulinum aspartum), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 1 fiol. 10 ml, EAN: 05909991378059 we wskazaniu: cukrzyca typu 1, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 46/2019 z dnia 3 czerwca 2019 roku w sprawie oceny leku Fiasp (insulinum aspartum) we wskazaniu: cukrzyca typu I.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 46/2019 z dnia 3 czerwca 2019 roku w sprawie oceny leku Fiasp (insulinum aspartum) we wskazaniu: cukrzyca typu I;
2. Raport nr OT.4330.11.2019. Wniosek o objęcie refundacją leku FIASP (insulinum aspartum) we wskazaniu: cukrzyca typu I”. Data ukończenia: 22 maja 2019.