

Warszawa, dnia 26.06.2022

Szanowny Pan
Roman Topór-Mądry
Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ul. Przeskok 2
00-032 Warszawa

Dotyczy pisma: OT.4230.3.2022.ML.2

W odpowiedzi na pismo nr OT.4230.3.2022.ML.2 dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego dotyczącego produktów leczniczych:

- Suliqua, Insulinum glarginum + Lixisenatidum, Roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml + 33 mcg/ml, 3 wstrzykiwacze 3 ml, kod GTIN: 05909991315948,
- Suliqua, Insulinum glarginum + Lixisenatidum, Roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml + 50 mcg/ml, 3 wstrzykiwacze 3 ml, kod GTIN: 05909991315924,

we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 pomimo leczenia insuliną bazową (BI) w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD) z HbA1c >7%, przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte w dokumencie:

I. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:

1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia):

Nie uwzględniono następujących dowodów naukowych: Shao 2022 Mimo że badanie nie spełniało kryteriów włączenia do AKL, powinno być uwzględnione jako dodatkowe źródło informacji, ponieważ dotyczy długoterminowych, tj. 5-letnich, wyników skuteczności i bezpieczeństwa.

Odpowiedź:

Jak już wspomniano powyżej, badanie Shao 2022, nie spełniało kryteriów włączenia do analizy klinicznej. Nie było to badanie pierwotne, a symulacja długoterminowych efektów zdrowotnych przeprowadzona w oparciu o wyniki innych badań. Wyniki dla efektu IGlarLixi zostały zaczerpnięte z badania LixiLan-O, do którego włączano pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 pomimo uprzedniej terapii lekami z grupy OAD (wcześniejsze leczenie insulinami stanowiło kryterium wykluczenia). Populacja, dla której przeprowadzono symulację, odbiegała od populacji docelowej przedmiotowych analiz HTA – obejmowała grupę pacjentów będących na wcześniejszym etapie leczenia. Niemniej wychodząc naprzeciw oczekiwaniom analityków Agencji najważniejsze wyniki badania Shao 2022 zostały omówione w dyskusji do analizy klinicznej.

II. W ramach analizy klinicznej (AKL):

2. AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia):

Wśród komparatorów należy uwzględnić leki z grupy GLP-1 stosowane w połączeniu z OAD i insuliną.

Odpowiedź:

Analiza problemu decyzyjnego została uzupełniona o opisy technologii, o których mowa w w/w pkt. 2. Jednocześnie należy podkreślić, że wspomniane leki z grupy GLP-1 nie stanowią komparatorów dla ocenianej technologii medycznej w przedmiotowych analizach HTA. Zgodnie z treścią Rozporządzenia (§ 4 ust. 2 pkt 1), przegląd powinien zawierać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, zaś porównanie z innymi nier refundowanymi technologiami opcjonalnymi – wyłącznie w przypadku braku opcji refundowanych. Aktualnie w Polsce agoniści GLP-1 (semaglutyd i dulaglutyd) są finansowani ze środków publicznych wyłącznie **u pacjentów przed włączeniem insuliny**, stosujących co najmniej dwa OAD od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, a więc **w populacji rozbieżnej z wnioskowaną populacją docelową dla IGlarLixi**. W praktyce klinicznej może jednak zdarzyć się sytuacja, że do aktualnej terapii agonistami GLP-1 dodana zostanie insulina bazalna i pacjent będzie leczony schematem GLP-1 + insulina + OAD, przy czym:

- 1) istnieją wątpliwości czy w takiej sytuacji nadal pacjent posiada prawo do refundowanej terapii GLP-1 (co zostało poruszone podczas spotkania w dniu 21.06.2022 roku), ale nawet zakładając, że takie prawo zostaje zachowane to
- 2) taki pacjent nie będzie spełniał proponowanych kryteriów refundacyjnych dla IGlarLixi, gdyż nie zostanie spełnione kryterium dotyczące uprzedniego leczenia insuliną bazalną.

Wobec powyższego IGlarLixi nie będzie stanowić alternatywy terapeutycznej dla aktualnie refundowanej terapii GLP-1. Jedyną hipotetyczną sytuacją, w której IGlarLixi może zastąpić terapię GLP-1 + insulina bazalna + OAD, jest zamiana aktualnego schematu na schemat zawierający IGlarLixi, aczkolwiek taka sytuacja w praktyce będzie miała miejsce bardzo rzadko, co więcej nie ma badań klinicznych (RCT) oceniających stosowanie IGlarLixi po wcześniejszej terapii GLP-1 + LAA.

III. W ramach analizy ekonomicznej (AE):

3. Analiza ekonomiczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5 ust. 8 oraz § 5 ust. 12):

Zakres użyteczności stanów zdrowia związanych z cukrzycą typu 2 w AE wnioskodawcy oparto na danych z AWA Ozempic 2020. Nie przeprowadzono własnego przeglądu systematycznego badań pierwotnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby. Przeprowadzono jedynie przegląd badań wtórnych (str. 214 AE).

Odpowiedź:

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych źródłem danych o wartościach użyteczności mogą być przeglądy systematyczne wartości użyteczności stanów zdrowia. „Jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności”¹.

W ramach przeprowadzonych prac odnaleziono analizę ekonomiczną „Semaglutyd podawany podskórnie (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2” (zlecenie nr 298/2020²), która zwiera przegląd systematyczny spełniający wszystkie ww. kryteria.

Warto zaznaczyć, że w scenariuszu podstawowym analizy uwzględniono domyślne wartości z modelu CORE. Model CORE, który jest wykorzystywany w modelowaniu przebiegu leczenia cukrzycy, jest systematycznie rozwijany i aktualizowany wraz z pojawianiem się nowych dowodów naukowych³. Zatem już same wartości domyślne zawarte w modelu CORE można traktować jako odzwierciedlające stan aktualnej wiedzy naukowej w tym zakresie, co stanowi podstawowy cel przeglądu systematycznego.

Podkreślenia wymaga fakt, że dotychczasowe analizy, w których ograniczono się do przeszukania wyłącznie badań wtórnych były pozytywnie oceniane w tym zakresie, a w opublikowanych analizach weryfikacyjnych nie zgłaszano w zastrzeżeń do takiego podejścia. Przykładami takich analiz są: analiza do zlecenia nr 178/2021⁴ oraz analiza do zlecenie nr 181/2021⁵.

4. Analiza nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia):

a) W analizie wykorzystano dane z badania SoliMix, w którym oprócz MET, pacjenci mogli stosować również leki z grupy SGLT-2 (odsetek pacjentów stosujących leki z grupy SGLT-2 w badaniu wyniósł 23%). Natomiast w analizie podstawowej założono, że 0% pacjentów będzie stosować SGLT-2 z uwagi na brak refundacji ww. grupy leków we wnioskowanym wskazaniu. Nie przedstawiono jednak dowodów potwierdzających taką samą skuteczność kliniczną MET i MET+SGLT-2, w celu uzasadnienia powyższego podejścia.

Odpowiedź:

W badaniu SoliMix nie przedstawiono wyników w podgrupach w zależności od tego, czy pacjent jednocześnie z IGlarLixi, stosował leki z grupy SGLT-2. Odnaleziono natomiast publikację Guja 2022⁶, w

¹ Wytyczne oceny technologii medycznych

(https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf)

² Analiza ekonomiczna Semaglutyd podawany podskórnie (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2

(https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/298/AW/298_AW_OT.4330.18.2020_Ozempic_AE.pdf)

³ <https://www.core-diabetes.com/>

⁴ Zlecenie nr 178/2021. Novilumab (Opdivo®) w trzeciej linii leczenia raka nerkowokomórkowego

(<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7612-178-2021-zlc>)

⁵ Zlecenie nr 181/2021. Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu przewlekłej choroby nerek

(<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7619-181-2021-zlc>)

⁶ Diabetes Ther (2022) 13:205–215.

(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8776928/pdf/13300_2021_Article_1180.pdf)

której przedstawiono wyniki analizy w w/w podgrupach w oparciu o wyniki innego badania oceniającego IGLarLixi (LixiLan-G), jak i dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej. Badanie to nie zostało uwzględnione w przedmiotowej analizie klinicznej, gdyż obejmowało pacjentów z innej populacji niż wnioskowana populacji docelowa – pacjenci po niepowodzeniu terapii GLP-1, nieleczeni uprzednio insulinami. Niemniej na jej podstawie można wnioskować, że efekt terapeutyczny IGLarLixi nie zależy od tego, czy pacjent jednocześnie z IGLarLixi przyjmował leki z grupy SGLT-2, czy nie.

Nie jest wiadome, jak w rzeczywistej praktyce klinicznej kształtować się będzie odsetek pacjentów przyjmujących MET+SGLT-2. [REDACTED]

Niepewność związaną z oszacowaniem faktycznego odsetka pacjentów leczonych preparatami SGLT-2 przetestowano w ramach analizy wrażliwości.

b) W AE założono, że czas trwania terapii technologią wnioskowaną wyniesie 3 lata. Powyższy parametr nie został jednak zwalidowany względem innych analiz ekonomicznych i modeli dotyczących IGLarLixi. W AE Wnioskodawcy przedstawiono, że w jednej z analiz ekonomicznych (Pöhlman 2019) zmiana leczenia następuje po 5 latach, jednak nie odniesiono się do zaistniałej różnicy w założeniach. Należy też zaznaczyć, że przedstawione w rozdziale 3.7 zestawianie założeń w modelu Wnioskodawcy z założeniami dla produktów leczniczych stosowanych w innej populacji i na innym etapie leczenia wiąże się z ograniczeniami.

Odpowiedź:

Analiza ekonomiczna została uzupełniona o odniesie do założenia przyjętego w analizie Pöhlman 2019.

Praktyka stosowana w analizach opublikowanych na stronie AOTMiT wskazuje, że leczenie cukrzycy typu 2 do intensyfikacji terapii trwa 3 lata. Czas ten został uwzględniony w scenariuszu podstawowym analizy.

Należy jednak zaznaczyć, że przyjęcie takiego założenia zostało poprzedzone analizą dostępnych źródeł danych.

W ramach analizy ekonomicznej, w celu określenia czasu trwania terapii z zastosowaniem IGLarLixi dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed. W przeszukaniu poszukiwano źródeł danych opisujących wyniki badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W wyniku przeszukania odnaleziono dwie publikacje, w których zamieszczono informację odnośnie odsetka pacjentów leczonych po roku od rozpoczęcia terapii BI + GLP-1. W odnalezionych publikacjach odsetek pacjentów leczonych po roku od rozpoczęcia terapii wahał się [REDACTED]. Jednak można przypuszczać, iż połączenie insuliny glargine oraz liksyzenatydu w jednym wstrzykiwaczu (tak jak w przypadku preparatu Suliqua®) przyczyni się do lepszego stosowania się przez pacjentów do zaleceń (mniejsza liczba iniekcji), a zatem czas do intensyfikacji terapii również będzie dłuższy, dlatego w scenariuszu podstawowym konserwatywnie przyjęto dłuższy 3-letni horyzont czasowy, który dotychczas dość często był przyjmowany w analizach ekonomicznych ocenianych i publikowanych przez AOTMiT. W przytoczonej powyżej analizie Pöhlman 2019, w której dokonano porównania połączenia insuliny degludec i liraglutytu z insuliną glargine i liksyzenatydem założono, że czas do intensyfikacji terapii jest równy 5 lat, przy czym założenie to nie zostało uzasadnione przez autorów analizy. Zatem na podstawie powyższych danych nie jest możliwe, w sposób nie budzący wątpliwości, określić czas do intensyfikacji

terapii. W związku z powyższym w przedmiotowej analizie oprócz wartości podstawowej (3 lata) w analizie wrażliwości przetestowano 1-roczy oraz 5-letni czas terapii.

c) Brak wystarczającego uzasadnienia dla pominięcia w scenariuszu dodatkowym analizy leków z grupy GLP-1 w połączeniu z OAD i insuliną. Koszt tych leków w całości ponosi pacjent, podobnie jest w przypadku leków z grupy SGLT-2, które zostały uwzględnione w scenariuszu dodatkowym. Zatem należy przeprowadzić analogiczny wariant obliczeń z perspektywy wspólnej.

Odpowiedź:

Interwencję ocenianą stanowi preparat Suliqua® w połączeniu z metforminą lub metforminą i lekami z grupy SGLT-2, dlatego kwestia kosztów stosowania SGLT-2 była rozważana (patrz powyżej). Preparaty z grupy GLP-1 (jako leki w postaci do wstrzykiwań) nie stanowią składowej analizowanej interwencji, dlatego nie uwzględniano ich kosztów. Jak wskazano powyżej w punkcie II. 3. Leki z grupy GLP-1 stosowane w schemacie GLP-1 + BI + OAD nie stanowią komparatorów dla ocenianej technologii medycznej, dlatego nie zostały w ogóle uwzględnione w raporcie HTA (nie ma zatem możliwości uwzględniania ich kosztów z perspektywy wspólnej, gdyż uwzględnia ona koszty ponoszone przez pacjentów, ale w zakresie, w jakim przeprowadzany jest raport HTA).

d) Brak wystarczającego uzasadnienia dla niespójności AE i BIA w zakresie dawkowania ocenianej interwencji.

[Redacted]

Odpowiedź:

[Redacted]

e) Brak wystarczającego uzasadnienia dla pominięcia kosztów diagnostyki. Jeśli jest to koszt nieróżniący, należy przedstawić odpowiednie uzasadnienie.

Odpowiedź:

Analiza ekonomiczna została uzupełniona o odpowiednie informacje.

⁷ Wytyczne oceny technologii medycznych
(https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf)

f) W AE w scenariuszu podstawowym uwzględniono domyślne wartości użyteczności z modelu CORE. Według wnioskodawcy wartości te są w większości spójne z oszacowaniami zidentyfikowanymi w ramach opublikowanego przeglądu systematycznego z Ozempic. Nie podano jednak, które wartości są spójne, a które nie i czy różnice w przypadku braku spójności są znaczące.

Odpowiedź:

Analiza ekonomiczna została uzupełniona o odpowiednie informacje.

5. Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia):

W analizach wykorzystano model centralny CORE, brak dostępu do modelu uniemożliwia jego weryfikację.

Odpowiedź:

Model CORE wraz z danymi i wynikami przeprowadzonych symulacji został zapewniony osobom wskazanym przez AOTMiT.

6. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia):

a) W analizie wrażliwości nie przetestowano zmian istotnego parametru modelu jakim jest cena wnioskowanej technologii. Należy przedstawić wariant, w którym cena produktu leczniczego Suliqua będzie obniżona do takiego poziomu, że zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt 4 Ustawy o refundacji produkt zostanie zakwalifikowany [REDAKTOWANE]. Należy zaznaczyć, że obecnie inhibitory GLP-1 oraz SGLT-2 są refundowane za odpłatnością 30%.

Odpowiedź:

[REDAKTOWANE]

b) W AE wielkość dawki IGlarLixi została oparta o dane z badań klinicznych LixiLan-L oraz SoliMix. Powyższy parament nie został przetestowany w ramach analizy wrażliwości.

Odpowiedź:

Analiza ekonomiczna została uzupełniona o scenariusz analizy wrażliwości uwzględniający dawkowanie wykorzystane w analizie wpływu na budżet. Należy podkreślić, że efekty zdrowotne modelowane w analizie ekonomicznej zostały uzyskane przy zastosowaniu u [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

c) W modelu wykorzystano dane z nieopublikowanego badania [REDAKTOWANE], należy zaznaczyć, że badanie obejmowało [REDAKTOWANE], a w ramach analizy wrażliwości nie oceniono niepewności związanej z ekstrapolacją wyników z próby na populację generalną tj. estymacji przedziałowej.

Odpowiedź:

[REDAKTOWANE]

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

7. BIA nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania, o którym mowa w pkt 6 (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia):

a) W analizie wrażliwości należy przedstawić wariant, w którym cena produktu leczniczego Suliqua będzie obniżona do takiego poziomu, że zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt 4 Ustawy o refundacji produkt zostanie zakwalifikowany do poziomu [REDAKTOWANE]

Odpowiedź:

Cena leku w przedkładanym raporcie HTA jest zgodna z wnioskowaną ceną preparatu i nie jest wartością niepewną, w związku z tym nie ma potrzeby testowania tej wartości w analizie wrażliwości.

b) W BIA wielkość dawki rzeczywistej IGlaxLixi została oparta o dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę. Powyższy parament nie został przetestowany w ramach analizy wrażliwości, co jest istotne biorąc pod uwagę, że w AE dawkowanie ustalono w oparciu o badanie RCT, zatem AE i BIA są niespójne w tym zakresie.

Odpowiedź:

Analiza wpływu na budżet została uzupełniona o scenariusz analizy wrażliwości uwzględniający dawkowanie wykorzystane w analizie ekonomicznej. Jednak jak to zostało uzasadnione w punkcie III.4.d) analiza wpływu na budżet oraz analiza ekonomiczna nie muszą być spójne w tym zakresie.

c) W BIA wykorzystano dane z nieopublikowanego badania [REDAKTOWANE], tym samym w ramach analizy wrażliwości:

– nie oceniono niepewności związanej z ekstrapolacją wyników z próby na populację generalną tj. estymacji przedziałowej,

– nie oceniono niepewności związanej z wyznaczeniem odsetka populacji z poziomem HbA1c > 7%. Mianowicie, u znacznego odsetka tj. [REDAKTED] badanych stosujących doustne leki przeciwcukrzycowe nie odnotowano poziomu HbA1c. W analizie odsetki przeskalowano tak, aby udziały pacjentów z poszczególnymi poziomami HbA1c sumowały się do 100%. Należy zauważyć, że rozkład poziomu HbA1c może być inny w populacji pacjentów, u których parametr ten nie jest zmierzony względem populacji, dla której takie dane są dostępne, zatem powyższa metoda związana jest z niepewnością.

Odpowiedź:

[REDAKTED]

8. Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie dokonano w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia).

Wnioskodawca wyznaczając liczebność populacji oparł się na danych sprzedażowych NFZ, nie przedstawiono oszacowania w oparciu o dane epidemiologiczne. Należy przedstawić alternatywny wariant obliczeń, w którym populacja docelowa wyprowadzona zostanie z danych epidemiologicznych, wraz ze szczegółowym przedstawieniem poszczególnych etapów szacowania populacji.

Odpowiedź:

Liczebność populacji docelowej została oszacowana w oparciu o dane NFZ⁸ odnośnie liczby pacjentów leczonych insuliną w Polsce. Dane te mają zatem charakter danych epidemiologicznych, a co więcej cechują się kompleksowością, gdyż obejmują praktycznie całą populację polską. Jednocześnie należy podkreślić, że nie odnaleziono innych wiarygodnych i kompleksowych danych epidemiologicznych dotyczących liczby pacjentów leczonych insuliną w Polsce, a nawet gdyby udało się takie dane zidentyfikować (np. z badań epidemiologicznych) to stanowiłyby one wycinek rzeczywistości, a ich wyniki musiałyby być ekstrapolowane na całą populację ze wszystkimi tego konsekwencjami. Dane NFZ obejmują całą populację, dzięki czemu nie ma konieczności ich ekstrapolacji, co zmniejsza niepewność oszacowania.

⁸ Dane NFZ dla cukrzycy – aplikacja internetowa (<https://shiny.nfz.gov.pl/cukrzyca/>)

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z niekontrolowaną (HbA1c >7%) cukrzycą typu 2 pomimo leczenia insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym. Zatem oparcie oszacowań liczby pacjentów z populacji docelowej wychodząc od liczby pacjentów leczonych insulinami jest możliwie najlepszym podejściem – zmniejsza niepewność oszacowania, w związku z pominięciem konieczności wyznaczania odsetka pacjentów leczonych insulinami wśród pacjentów z T2DM.

W tabeli poniżej przedstawiono, jak mogłoby wyglądać oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o liczbę pacjentów z T2DM oraz odsetek pacjentów stosujących insuliny uzyskany z [REDACTED]. Warto jednak podkreślić, że dane odnośnie liczebności populacji z T2DM pochodzą również z NFZ, a zatem ich wiarygodność jest na tym samym poziomie co danych dot. liczby pacjentów leczonych insuliną wykorzystane w wariancie podstawowym analizy wpływu na budżet. Z kolei odsetek pacjentów leczonych insuliną pochodzi z [REDACTED], a zatem ekstrapolacja tych wyników wiąże się z dodatkową niepewnością. Uzyskane w ten sposób wyniki cechują się dużo mniejszą pewnością, dlatego, ze względu na bardzo wysoką wiarygodność danych NFZ w tym zakresie, nie zostały uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.

Parametr	Odsetek	2023	2024	Źródło
Wartości uwzględnione w analizie				
Liczba dorosłych pacjentów stosujących insuliny	-	692 702	699 087	Dane NFZ ⁸
Dodatkowe oszacowanie				
Liczba dorosłych pacjentów z T2DM	-	2 324 566	2 378 923	Prognoza na podstawie danych z AWA do zlecenia nr 56/2019 ⁹ (dane na lata 2015–2016) oraz z AWA do zlecenia nr 298/2020 ¹⁰ (dane na lata 2017–2018)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

V. Wskazanie źródeł danych:

9. 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 2 Rozporządzenia):

a) Brak jest możliwości zweryfikowania niepublikowanego źródła „[REDACTED]”, które nie zostało przekazane wraz z analizami.

⁹ Zlecenie nr 56/2019 (<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5966-56-2019-zlc>)
¹⁰ Zlecenie nr 298/2020 (<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7141-298-2020-zlc>)

Odpowiedź:

Dostęp do niepublikowanego źródła „[REDAKOWANE]”, został zapewniony osobom wskazanym przez AOTMiT.

b) W rozdz. 12 AE (Zgodność z wymaganiami minimalnymi) na s. 209 wskazano, że zgodność z wymaganiami wyszczególnionymi w § 5.6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia przedstawiona jest w rozdz. 3.9.5 AE. Tymczasem w rozdziale tym i całej AE brak jest jakiegokolwiek odniesienia się do tego, czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.

Odpowiedź:

Odpowiednie odwołanie zostało poprawione w dokumencie.

*Proszę również o **aktualizację analiz** względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych komunikatów DGL.*

Odpowiedź:

Złożone analizy są aktualne na dzień złożenia analiz.

Zmiana rocznego kosztu terapii na podstawie cen zamieszczonych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia na dzień 1 maja 2022 r. w porównaniu do kosztu uwzględnionego w przedłożonych analizach HTA jest niewielka. Największą różnicę w rocznym koszcie terapii odnotowano w przypadku schematu BI + bolus 3x/d (wzrost rocznego kosztu terapii z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta o ok. 12 zł, natomiast z perspektywy płatnika publicznego o ok. 4 zł). Z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta dla wszystkich schematów uwzględnionych w analizach odnotowano wzrost rocznego kosztu terapii, przy czym najniższy wzrost odnotowano dla schematów zawierających IGLarLixi, oraz IDegAsp (wzrost o ok. 1,5 zł wynikający ze zmiany cen leków doustnych), natomiast największy wzrost odnotowano w przypadku schematu zawierającego BI + bolus 3x/d (wzrost o ok. 12 zł). Z perspektywy płatnika publicznego dla schematów zawierających: LAA, BI + bolus 1x/d oraz BI + bolus 3x/d nastąpił wzrost rocznego kosztu terapii, natomiast dla pozostałych schematów odnotowano spadek tego kosztu przy czym największa obniżka dotyczy schematów, w skład których wchodzi IGLarLixi oraz IDegAsp.

Koszty prewencji powikłań w modelu zawierają się w kategorii wyników „Pozostałe koszty”, w których uwzględnione są również koszty związane ze stanami zdrowia. Dla kategorii kosztowej „Pozostałe koszty” niezależnie od porównania odnotowuje się spadek wydatków ponoszonych na leczenie pacjentów stosujących schemat zawierający IGLarLixi w porównaniu do wydatków ponoszonych na leczenie pacjentów stosujących schematy stosowane w ramach komparatorów. Dodatkowo koszty te stanowią niewielki odsetek w porównaniu do łącznych wydatków inkrementalnych uwzględniających m.in. koszty leków. Zatem zmiana kosztów leków w ramach prewencji powikłań nie będzie miała znaczącego wpływu na wyniki analizy.



Podsumowując, aktualizacja wyżej omawianych kosztów nie powinna zmienić wniosku analizy, dodatkowo brak aktualizacji kosztów terapii uwzględnionych w analizach należy traktować jako podejście konserwatywne. **Zatem nie przeprowadzono aktualizacji przedłożonych analiz w zakresie danych kosztowych.**

Mamy nadzieję, iż niniejsze pismo w sposób wyczerpujący i klarowny odpowiada na wskazane przez Państwa niezgodności względem minimalnych wymagań, a także pozwoliło wyjaśnić wszelkie wątpliwości i niejasności, na które uwagę zwrócili Analitycy Agencji.

Z poważaniem,
Katarzyna Linda-Ciosek,
Kierownik ds. Ekonomiki Zdrowia
Sanofi-Aventis sp z o.o.