

Sanofi-Aventi Sp. z o.o.
ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

Szanowny Pan
Roman Topór-Mądry
Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

ul. Przeskok 2
00-032 Warszawa

Dotyczy pisma: OT.423.0.8.2023.2.TG

W odpowiedzi na pismo nr OT.423.0.8.2023.2.TG dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego dotyczącego produktów leczniczych:

- Toujeo, Insulinum glarginum, Roztwór do wstrzykiwań, 300 j/ml, 10 wstrzykiwaczy 1,5 ml, kod GTIN: 05909991231538

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego, tj. leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych, przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte w dokumencie:

I. Aktualność przedstawionej dokumentacji:

1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych. (§ 2 Rozporządzenia):

a) Odnaleziono przegląd systematyczny opublikowany po dacie zakończenia wyszukiwania, przed datą złożenia wniosku, spełniający kryteria włączenia do analizy wnioskodawcy: Luo Y i in. Effectiveness, safety, initial optimal dose, and optimal maintenance dose range of basal insulin 2 regimens for type 2 diabetes: A systematic review with meta-analysis. *Journal of Diabetes*. 2023;1–17. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13381>

b) Odnaleziono rekomendację dla produktu leczniczego Toujeo wydaną przez HAS opublikowaną na stronie https://www.has-sante.fr/jcms/p_3315981/en/toujeo-solostar-insulineglargine#ancreDocAss

c) W AE na str. 206 przedstawiono strategię wyszukiwania z datą 17.08.2022 r. – proszę o aktualizację wyszukiwania, w szczególności o weryfikację możliwości uwzględnienia publikacji: Wright EE, Malone DC, Trujillo JM, Gill J, Huse S, Li X, et al. Real-world persistence, adherence, health care resource utilization, and costs in people with type 2 diabetes switching from a first-generation basal insulin to a second-generation (insulin glargine 300 u/ML) vs an alternative first-generation basal insulin. *J Manag Care Spec Pharm*. 2022;28(6):592-603. doi: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2022.21436>

Odpowiedź:

Ad. a):

Wymieniony przegląd systematyczny Luo 2023 został opublikowany na łamach Journal of Diabetes w dniu 10.04.2023 r., a więc już po dacie złożenia wniosku. Jego wyniki potwierdzają rezultaty uzyskane w ramach przedłożonej AKL. Autorzy przeglądu wykazali, że z terapią Gla-300 podawaną wieczorem wiąże się niższe ryzyko hipoglikemii względem insuliny NPH bez pogarszania kontroli glikemii. Insulina Gla-300 oraz degludec zostały zaklasyfikowane jako terapie najskuteczniejsze spośród wszystkich ocenianych insulin. Pomimo iż nie było potrzeby uzupełnienia AKL o wyniki wspomnianego przeglądu systematycznego (ze względu na datę publikacji), w celu przedstawienia pełnego, aktualnego obrazu ocenianej interwencji jego wyniki zaprezentowano w ramach AKL.

Ad. b):

Wymieniony dokument nie stanowi standardowej rekomendacji dotyczącej finansowania produktu Toujeo ze środków publicznych, którą HAS wydaje w oparciu o wyniki analiz HTA. Jest to opinia dotycząca usunięcia z listy refundacyjnej jednego z opakowań produktu Toujeo – pudełka po 5 wstrzykiwaczy. Wskazane opakowanie nigdy nie było wprowadzone do obrotu na terenie Francji, a więc jest niedostępne dla pacjentów. Refundacji wciąż podlegają inne, wprowadzone do obrotu, opakowania produktu Toujeo.

Ad. c):

W ramach pisma przedstawiono wyniki aktualizacji przeszukania przeprowadzonego w ramach AE dotyczącego czasu trwania leczenia z zastosowaniem produktu Toujeo (załącznik 1). W wyniku przeprowadzonej aktualizacji nie odnaleziono innych źródeł danych oprócz uwzględnionych pierwotnie w analizie ekonomicznej.

Ad. d):

W cytowanej publikacji (nazywana dalej Wright 2022) wskazano, że odsetek pacjentów przerywających terapię Gla-300 po 6 miesiącach wynosił 30,8%, zaś po roku 54,5%. Jednocześnie mediana czasu do przerwania leczenia Gla-300 wynosiła 336 dni. Uzyskane wartości wpisują się w zakres wyników pozostałych doniesień w tym zakresie i potwierdzają podejście uwzględnione w analizie.

II. Analiza kliniczna (AKL):

1. AKL nie zawiera opisu wszystkich technologii opcjonalnych (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia):

W rozdz. 9 APD, w którym znajdują się opisy interwencji i technologii opcjonalnych, nie uwzględniono leków OAD (doustnych leków przeciwcukrzycowych), które stanowią składową interwencji oraz wybranych komparatorów.

Odpowiedź:

Analiza problemu decyzyjnego została uzupełniona o opisy technologii, o których mowa w w/w pkt. 1.

2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera opisu procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu (§ 4. ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia):

Aktualnie obowiązuje wzór diagramu PRISMA opublikowany na stronie https://www.prismastatement.org//documents/PRISMA_2020_flow_diagram_new_SRs_v1.docx, natomiast w analizie klinicznej wykorzystano poprzedni wzór diagramu.

Odpowiedź:

Analiza kliniczna została uzupełniona o aktualny wzór diagramu PRISMA.

2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu metodyki badania (§ 4. ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia):

W AKL brak jest opisu w postaci tabelarycznej badania Harris 2021, wskazanego jako włączone do analizy.

Odpowiedź:

Publikacja Harris 2021 prezentuje wyniki analizy zbiorczej badań EDITION 1–3 włączonych do AKL oraz 3 innych badań wykluczonych z AKL. Została opublikowana w postaci abstraktu konferencyjnego. W publikacji zaprezentowano dodatkowe wyniki dotyczące satysfakcji pacjenta z leczenia (kwestionariusz DTSQ). Publikacja ta stanowi zatem publikację dodatkową do włączonych i scharakteryzowanych w ramach AKL badań EDITION 1–3, z tego powodu nie przedstawiono jej odrębnej charakterystyki. Należy dodać, że z uwagi na formę publikacji (abstrakt konferencyjny) charakterystyka byłaby niepełna i znacznie uboższa od pełnych charakterystyk badań EDITION 1–3 przedstawionych w AKL.

III. Analiza ekonomiczna (AE):

1. Analiza nie zawiera dokumentu elektronicznego umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, a także przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzonych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia):

Przedstawiony model nie pozwala na ingerencję w strukturę oraz nie pozwala na modyfikację zawartości, w szczególności zmianę ceny produktu. Dokument elektroniczny załączony do wniosku

(kalkulator) nie zawiera danych pozwalających na weryfikację przedstawionych w AE wykresów oraz obliczeń pochodzących spoza modelu IQVIA CORE-Diabetes, w tym:

a) wykresy PSA (w aplikacji dostępne wyłącznie surowe dane);

b) rozkład wyników w ćwiartkach płaszczyzny opłacalności;

c) krzywe CEAC (dodatkowo w aplikacji przyjęto próg opłacalności w wysokości 100 000) przedstawione na wykresach 1-32 oraz w tabelach 182-188 (str. 123-142 AE wnioskodawcy).

Odpowiedź:

Dokument elektroniczny dołączony do wniosku (kalkulator) uzupełniono o wylistowane wyniki.

Dostęp do edytowalnej wersji Modelu CORE, w tym do przeprowadzonych symulacji został zapewniony osobom wskazanym przez AOTMiT. Model obliczeniowy (*CORE Diabetes Model*) pozwala na zmianę wartości parametrów wejściowych w stopniu pozwalającym na przeprowadzenie szerokich analiz wrażliwości ujmując w wystarczający sposób niepewność zmiennych wpływających na przebieg choroby u pacjentów z cukrzycą.

Wskazany powyżej próg opłacalności na poziomie 100 000 jest parametrem technicznym modelu bez wpływu na wyniki analiz. Wykresy zaprezentowane w ramach analizy ekonomicznej oraz dołączone do niniejszego pisma wyniki probabilistycznych analiz wrażliwości uwzględniają obecnie obowiązujący próg opłacalności (175 926 zł).

IV. Analiza wpływu na budżet (BIA):

1. BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a):

Oszacowania rocznej liczby pacjentów przeprowadzono na podstawie raportu NFZ w latach 2013- 2019 u pacjentów przyjmujących insuliny. Na podstawie danych dokonano prognozy linowej liczby dorosłych pacjentów leczonych insuliną na lata 2020 – 2023. Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Toujeo obejmują leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat. Oszacowania populacji, u której wnioskowana technologia może być zastosowana muszą obejmować pacjentów we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach zgodnie z ChPL produktu Toujeo, a analiza nie zawiera oszacowań liczebności populacji pediatrycznej.

Odpowiedź:

Oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana przeprowadzono na podstawie raportu NFZ w latach 2013- 2019 u pacjentów przyjmujących insuliny. W latach tych insuliny były finansowane zarówno w populacji dorosłych, jak i dzieci z cukrzycą typu 1 i 2. W kolejnych krokach oszacowania nie zastosowano zawężenia do populacji dorosłych poprzez uwzględnienie odsetka dorosłych przyjmujących insuliny spośród wszystkich osób przyjmujących insuliny. Przedstawiony w tabeli 9 BIA podpis (Liczba dorosłych pacjentów liczonych insuliną) należy uznać za pomyłkę edytorską.

2. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia).

BIA nie zawiera wariantu, w którym liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych. Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMIT z 2016 r. w pierwszej kolejności należy korzystać z polskich danych epidemiologicznych. W przypadku niepewności danych epidemiologicznych w celu oszacowania liczebności populacji docelowej można wykorzystać dane sprzedażowe/refundacyjne. Dlatego zasadnym byłoby przedstawienie wariantu oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1, 2, 4, 5, 6 z uwzględnieniem danych epidemiologicznych w ramach analizy wrażliwości.

Odpowiedź:

Liczebność populacji docelowej została oszacowana w oparciu o dane NFZ¹ 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.

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z T2DM bez dodatkowych ograniczeń refundacyjnych. Należy podkreślić, że standardem postępowania jest rozpoczęcie terapii pacjentów z cukrzycą typu 2 od doustnych leków przeciwcukrzycowych, a następnie intensyfikacja terapii zależna od stanu zdrowia pacjenta. Jest to podejście wysoce zindywidualizowane. Biorąc pod uwagę aktualną dostępność preparatów insulinowych, najlepszym dostępnym źródłem informacji o tym, u jakiego odsetka pacjentów z T2DM konieczne jest wdrożenie lub kontynuacja insulinoterapii, są dane określające roczną liczbę pacjentów stosujących insulinoterapię. Nie zidentyfikowano innych parametrów pozwalających na określenie z większą pewnością, u ilu pacjentów rocznie konieczne jest stosowanie insulinoterapii, niż liczby pacjentów rzeczywiście stosujących tego typu leczenie. Liczba pacjentów stosujących insulinoterapię jest daną epidemiologiczną.

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 badania PDS 2021. 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 wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet. Z kolei odsetek pacjentów leczonych insuliną pochodzi z badania obserwacyjnego przeprowadzonego na próbie ██████████

¹ Dane NFZ dla cukrzycy – aplikacja internetowa (<https://shiny.nfz.gov.pl/cukrzyca/>)

pacjentów, 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.

3. BIA nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się 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).

BIA nie zawiera wariantu, w którym liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych. Ponadto oszacowania populacji, u której wnioskowana technologia może być zastosowana nie obejmują pacjentów we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach zatem BIA nie zawiera oszacowań wydatków oraz prognoz na podstawie oszacowań populacji o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 1 i 2 Rozporządzenia.

Odpowiedź:

Uzasadnienie przyjętego podejścia przedstawiono w odpowiedzi dot. punktów IV.1 i IV.2 pisma.

4. Analiza wpływu na budżet nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia).

BIA nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości liczbowych w rozdz. 1.4 „Założenia analizy”, na podstawie których dokonano oszacowań. Nie przedstawiono także wartości liczbowych zestawienia w tabeli 78 w rozdz. A.1.1. „Analiza wrażliwości”.

Odpowiedź:

² Zlecenie nr 56/2019

(<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5966-56-2019-zlc>)

³ Zlecenie nr 298/2020

(<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7141-298-2020-zlc>)

Wszystkie wartości uwzględnione w obliczeniach analizy przedstawiono w postaci tabelarycznej w rozdz. 2. Rozporządzenie nie określa liczby tabel, w których należy zebrać dane uwzględnione w obliczeniach.

5. BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5. (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

„W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z przebiegiem cukrzycy ujętych w analizie ekonomicznej (koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych, prewencji sercowo-naczyniowej etc.)” (BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.7.4). Powyższe koszty powinny zostać uwzględnione w oszacowaniach analizy wpływu na budżet.

Odpowiedź:

Rozporządzenie nie wskazuje na obligatoryjne uwzględnienie wszystkich kategorii kosztowych, które zostały ujęte w obliczeniach analizy ekonomicznej, w analizie wpływu na budżet. Brak uwzględnienia wymienionych kategorii kosztowych został uzasadniony w analizie BIA. Jak wskazano, przyjęcie takiego podejścia nie wpływa w istotny sposób na wyniki liczbowe analizy (wyniki inkrementalne w zakresie omawianych kategorii kosztowych wahają się od ██████████ w dożywotnim horyzoncie czasowym), nie zmienia wniosków płynących z analizy oraz jest podejściem konserwatywnym ze względu na wyższą skuteczność produktu Toujeo względem komparatorów.

5. BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5. (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

Rozpowszechnienie i dane sprzedażowe powinny zostać przedstawione na podstawie danych w Polsce. Tymczasem „Rozpowszechnienie Toujeo w populacji docelowej niniejszej analizy oszacowano na podstawie historycznych danych czeskich dotyczących wielkości sprzedaży insuliny. Rozpowszechnienie pozostałych interwencji w scenariuszu istniejącym oraz nowym określono na podstawie danych z badania PDS” (BIA Wnioskodawcy rozdz. 1.4). „Od Zamawiającego otrzymano dane sprzedażowe insuliny wśród pacjentów z cukrzycą w Czechach, w tym udział w rynku preparatu Toujeo od 2015 roku do sierpnia 2022 roku. Opakowanie Toujeo 300U/ml, 3x1,5ml zostało wprowadzone na rynek czeski w pełnym zakresie refundacyjnym od 24.08.2015 r.” (BIA Wnioskodawcy str. 2.6.2). Od 01.01.2017 r. produkt leczniczy Toujeo jest refundowany m.in. w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów.

Odpowiedź:

Aktualnie produkt Toujeo nie jest finansowany w Polsce w populacji docelowej. Nie są również finansowane inne długodziałające analogi insuliny, na podstawie których możliwe byłoby oszacowanie trendów dotyczących rozpowszechnienia. Dane polskie (przeanalizowane w ramach analizy) opisują rozpowszechnienie insuliny długodziałających w innej, niż wnioskowana, populacji pacjentów, o innych charakterystykach wejściowym i innym poziomie zaawansowania cukrzycy. Jednocześnie dane

dotyczące aktualnych udziałów insuliny długodziałającej w populacji pacjentów z T2DM stosujących insulinoterapię są zaburzone poprzez ściśle zdefiniowane kryteria kwalifikacji do refundowanych preparatów LAA, pozwalające na rozpoczęcie terapii LAAA jedynie po niepowodzeniu innego typu insuliny bazowej (NPH, z uwzględnieniem MIX). W Czechach insuliny LAA są refundowane w całej populacji rejestracyjnej T2DM od początku refundacji, skąd uznano, że jest to dobry zbiór danych pozwalający na wiarygodne przeprowadzenie prognoz rozpowszechnienia Toujeo w populacji wnioskowanej. Nie odnaleziono przykładu analogicznego produktu w analogicznej sytuacji refundacyjnej i klinicznej, który pozwoliłby na bardziej rzetelne przeprowadzenie prognozy.

V. Analiza racjonalizacyjna:

1. Analiza racjonalizacyjna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte i art. 26 pkt 2 lit. j nie zawiera: 1) przedstawienia rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte oraz w art. 26 pkt 2 lit. j ustawy, wraz z oszacowaniami dowodzącymi zasadności tych rozwiązań; 2) zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1; 3) wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1; 4) dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1, jak również przeprowadzenie kalkulacji tych oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami (§ 7 ust. 1 pkt 1-4).

[Redacted content]

Odpowiedź:

[Redacted content]

V. Wskazanie źródeł danych:

1. W analizach nie przedstawiono pełnej bibliografii z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację dokumentu (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia).

W APD: pozycje 25 i 26, oraz nie działające linki: 19, 23, 45, 61, 62.

W AKL: pozycje 89 i 105 (pozycja 82 w aneksie do AKL), oraz nie działający link: 107.

W AE: pozycje 18 i 57.

W BIA: pozycja 17, oraz nie działające linki: 1, 8, 19.

Odpowiedź:

W APD w pozycjach 25 i 26 bibliografii uzupełniono dane umożliwiające jednoznaczną identyfikację dokumentu. (pozycja 25 - dołączona jako dokument o nazwie *Davies 2022*; pozycja 26 - dołączona w bibliografii jako dokument o nazwie *Jude 2022*) – dokumenty dodatkowo dołączamy do niniejszego pisma.

W odniesieniu do pozycji 19, 23, 45, 61, 62 – odnoszą się one do informacji zawartych na stronach internetowych, które były dostępne w chwili opracowywania dokumentu (przy każdym z linku podano informację z datą dostępu do danej strony). Każdorazowo, w celu uniknięcia utracenia informacji, w wyniku zmiany nazwy strony lub jej usunięcia, archiwizowano informacje ze strony w postaci pliku pdf. Zarchiwizowane pliki pdf zostały dołączone w ramach zebranej bibliografii do analiz HTA. Jednocześnie aby usprawnić wyszukiwanie dokumentów – ponownie załączamy je do pisma:

Pozycja 19 - Pozycja dołączona jako dokument o nazwie *Diabetes. Poland. WHO 2016*

Pozycja 23 - Pozycja dołączona jako dokument o nazwie *Weinstock 2023*

Pozycja 45 - Pozycja dołączona jako dokument o nazwie *Pozny dostep do insulin dlugodzialajacych 2017*

Pozycja 61-63 - Pozycja dołączona jako dokument o nazwie *ChPL_Insuman_Comb, Insuman_Basal, Insuman_Rapid*

W AKL: w pozycjach 89 i 105 bibliografii uzupełniono dane umożliwiające jednoznaczną identyfikację dokumentu. Link załączony do pozycji 107 bibliografii jest linkiem wciąż aktualnym i działającym (<https://www.mp.pl/cukrzyca/aktualnosci/165165,pozny-dostep-do-insulin-dlugo-dzialajacych>).

Wszystkie wymienione dokumenty zostały dołączone w ramach zebranej bibliografii do analiz HTA.

Jednocześnie aby usprawnić wyszukiwanie dokumentów – ponownie załączamy je do pisma

Pozycja 89 AKL (oraz pozycja 82 w aneksie do AKL) - Pozycja dołączona jako dokument o nazwie *Semlitsch 2020_3154*

Pozycja 105 - Pozycja dołączona jako dokument o nazwie *Davies 2022*

Pozycja 107 - Pozycja dołączona jako dokument o nazwie *Pozny dostep do insulin dlugodzialajacych 2017*

AE poz. 18. (2020) Introduction to CORE Diabetes Model (CDM) - Pozycja dołączona w bibliografii jako dokument o nazwie „Intoruction to CORE Diabetes Model”

AE poz. 57. Kapłon-Cieślicka A, Postuła M, Rosiak M, Serafin A, Kondracka A, Trzepla E, Opolski G, Filipiak KJ. Ocena wyrównania metabolicznego chorych na cukrzycę typu 2 obciążonych kardiologicznie na tle zmieniających się zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. - Publikacja dołączona w ramach bibliografii jako dokument „Kapłon-Cieślicka 2014”

BIA poz. 17. Medycyna Praktyczna. MZ odpowiada na pytania dotyczące refundacji długo działających analogów insuliny. Dostęp: 2022-08-02. - Pozycja dołączona w ramach bibliografii jak dokument „Medycyna Praktyczna_MZ_odpowiada”

BIA poz. 1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2., którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300). HTA Consulting 2023. – Analiza problemu decyzyjnego dołączona do wniosku.

BIA poz. 8. ██████████ Analiza ekonomiczna. TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2., którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300). HTA Consulting 2023. – Analiza ekonomiczna dołączona do wniosku.

BIA poz. 19. SUKL. State Institute for Drug Control. Toujeo. Dostęp: <https://www.sukl.eu/modules/medication/detail.php?code=0210402&tab=info> (2.11.2022).

Link do strony podany w analizie wpływu na budżet uległ zmianie. Aktualny link do strony źródłowej to: <https://prehledy.sukl.cz/mr.html#/>. Dodatkowo do niniejszego pisma dołączono plik z informacjami zaczerpniętymi ze strony („SUKL_Toujeo_SoloStar_pierwsza rejestracja” oraz „SUKL_Toujeo_SoloStar_aktualna rejestracja”).

W przypadku linków bibliograficznych w celu ich poprawnego działania należy skopiować adres linku do wyszukiwarki internetowej (podane adresy internetowe nie stanowią działających hiperłączy).

2. Analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).

W AE zamieszczono informację, że „Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan”. W związku z powyższym, proszę o udostępnienie danych osobowych ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy.

Odpowiedź:

Adnotację z AE o ekspertach klinicznych należy uznać za pomyłkę edytorską. W analizie nie korzystano z wyników nieopublikowanych nie dostarczonych AOTMiT, w tym nie przeprowadzono konsultacji z polskimi ekspertami klinicznymi.

Dodatkowo proszę również o:

1) Uwzględnienie:

- pełnotekstowej publikacji do abstraktu Shao 2021 dostępnej po dacie złożenia wniosku (10.04.2023 r.) Shao H, Shi L, Fonseca V, Alsaleh AJ, Gill J, Nicholls C. *Cost-effectiveness analysis of once-daily insulin glargine 300 u/ml versus insulin degludec 100 u/ML using the BRAVO diabetes model. Diabetic Medicine. 2023; doi: <https://doi.org/10.1111/dme.15112> oraz, w ramach walidacji modelu:*
- Tew M, Willis M, Asseburg C, Bennett H, Brennan A, Feenstra T, et al. *Exploring structural uncertainty and impact of health state utility values on Lifetime Outcomes in diabetes economic simulation models: Findings from the ninth Mount Hood diabetes quality-of-life challenge. Medical Decision Making. 2022;42(5):599–611. doi: <https://doi.dox.org/10.1177/0272989X2111065479>.*

Odpowiedź:

Analiza ekonomiczna została uzupełniona o wyniki zaprezentowane we wskazanej powyżej publikacji Tew 2023.

Analiza opisana w publikacji Shao 2023 została przeprowadzona w oparciu o model BRAVO. W modelu Shao 2023 autorzy analizy uwzględnili następujące parametry dotyczące skuteczności terapii: zmianę poziomu HbA1c, zmianę skurczowego ciśnienia krwi (SBP), zmianę poziomu cholesterolu frakcji LDL oraz zmianę masy ciała wyrażoną w kilogramach. W modelu CORE wykorzystanym do obliczeń w niniejszej analizie zmiana masy ciała wprowadzana do obliczeń jest uwzględniona w postaci wskaźnika BMI (ang. *body mass index*) wyrażonego w kg/m² powierzchni ciała. W publikacji Shao 2023 nie został podany wzrost pacjentów, zatem wyznaczenie zmiany wartości BMI odpowiadającej skuteczności terapii uwzględnionej w omawianej analizie nie jest możliwe. Zatem ze względu na brak możliwości uwzględnienia w modelu CORE wszystkich parametrów podanych przez autorów analizy Shao 2023 odstąpiono od wykonania obliczeń w modelu CORE.

Jednocześnie, mając na uwadze wyniki dziewiątej edycji „zawodów” *Mount Hood Challenge* prezentowane w publikacji Tew 2023 (publikacja wskazana przez analityków AOTMiT), można przypuszczać, że pomimo uzupełnienia modelu CORE o dane z analizy Shao 2023 wyniki mogłyby się różnić od wyników uzyskanych przy zastosowaniu modelu BRAVO. Należy podkreślić, że w publikacji Tew 2023 nie wskazano, który z analizowanych modeli lepiej prognozuje długość życia oraz długość życia skorygowaną jego jakością, a wyniki modelu CORE prezentowane w Tew 2023 w odniesieniu do

parametrów uwzględnionych w analizie ekonomicznej dołączonej do wniosku stanowią wartości pośrednie uzyskane na podstawie wszystkich 12 modeli porównywanych w „zawodach”.

2. Przedstawienie dla jednokierunkowej analizy wrażliwości oszacowań oraz wykresów tornado z uwzględnieniem net-monetary benefit jako monetarnej miary efektywności kosztowej ocenianej technologii – wykres z zastosowaniem ICUR, ze względu na dominację dla części porównań, nie ma zastosowania.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości przedstawiono w sposób w pełni umożliwiający ich interpretację i wyciągnięcie wnioski. Przedstawienie wyników analiz w innej formie (diagram, dodatkowa miara opłacalności) nie zmieni wniosków płynących z analizy, które będą tożsame z wnioskami przedstawionymi dotychczas. Ze względu na szeroki zakres uzupełnienia odstąpiono od jego przeprowadzenia. Jednocześnie należy podkreślić, iż przyjęte podejście jest zgodne z obowiązującymi wytycznymi HTA oraz rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach.

3. Przedstawienie walidacji modelu analizy wpływu na budżet.

Walidacja modelu (wewnętrzna, konwergencji, zewnętrzna) jest zalecana w przypadku analizy ekonomicznej. W przypadku przeprowadzonej analizy wpływu na budżet przeprowadzono korektę obliczeń (walidację wewnętrzną). Pozostałe typy walidacji, ze względu na charakter analizy wpływu na budżet, stanowiącej prognozę wydatków płatnika publicznego na przyszłe lata, nie zostały przeprowadzone.

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

Market Access Lead, Sanofi-Aventis sp z o.o.

Załączniki:

1. Wyniki aktualizacji przeszukania przeprowadzonego w ramach AE dotyczącego czasu trwania leczenia z zastosowaniem produktu Toujeo
2. Pliki z edytowalnymi wykresami PSA (16 plików)
3. Dokumenty źródłowe:
 - a. Davies 2022
 - b. Jude 2022
 - c. Diabetes. Poland. WHO 2016
 - d. Weinstock 2023
 - e. Pozny dostep do insulin dlugodzialajacych 2017
 - f. ChPL_Insuman_Basal

- g. ChPL_Insuman_Comb
 - h. ChPL_Insuman Rapid
 - i. Semlitsch 2020_3154
 - j. Introduction to CORE Diabetes Model
 - k. Kapłon-Cieślicka 2014
 - l. Medycyna Praktyczna_MZ_odpowiada
 - m. SUKL_Toujeo_SoloStar_pierwsza rejestracja
 - n. SUKL_Toujeo_SoloStar_aktualna rejestracja
4. AK_Toujeo_v_2_0 – pełna wersja
 5. AK_Toujeo_Aneks_v_2_0 – pełna wersja
 6. APD_Toujeo_v_2_0 – pełna wersja
 7. CUA_Toujeo_v_2_0 – pełna wersja
 8. AK_Toujeo_v_2_0 – wersja żółta
 9. AK_Toujeo_Aneks_v_2_0 – wersja żółta
 10. APD_Toujeo_v_2_0 – wersja żółta
 11. CUA_Toujeo_v_2_0 - wersja żółta
 12. AK_Toujeo_v_2_0 – wersja czarna
 13. AK_Toujeo_Aneks_v_2_0 – wersja czarna
 14. APD_Toujeo_v_2_0 – wersja czarna
 15. CUA_Toujeo_v_2_0 - wersja czarna
 16. Pismo Odp. na pismo AOTMiT_OT.423.0.8.2023.2.TG_wersja żółta
 17. Pismo Odp. na pismo AOTMiT_OT.423.0.8.2023.2.TG_wersja czarna

Załącznik 1

W celu określenia czasu trwania leczenia z zastosowaniem Toujeo® dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących czasu trwania leczenia zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 1). W kolejnej tabeli zamieszczono strategie wyszukiwania badań w bazie PubMed (Tabela 2).

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz dotyczących czasu trwania leczenia

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none">• Populacja z cukrzycą typu 2,• Badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej;• Interwencja – Gla-300.	<ul style="list-style-type: none">• Badania nie przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej,• Brak informacji dotyczącej czasu trwania leczenia• Interwencja inna niż Gla-300;• Niezgodna populacja.

Tabela 2.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących czasu trwania leczenia w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	PubMed
#1	"new insulin glargine" OR "new formulation glargine" OR "new formulation HOE901" OR "Gla-300" OR U300 OR "U-300" OR "glargine 300" OR "insulin glargine U300" OR "HOE901-U300" OR toujeo	3 583
#2	T2DM	31 733
#3	(epidemiol* OR cross-section OR cross-sectional OR register OR longitudinal OR population-based OR "population based" OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR database) AND (phase-IV OR "phase IV" OR "phase 4" OR phase-4 OR "post marketing") OR "real-world"	82 997
#4	#1 AND #2 AND #3	68
Data przeszukania: 04.05.2023 r.		

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 68 publikacji. W kolejnym etapie na podstawie tytułów i abstraktów odrzucono 58 publikacji. Spośród 10 pełnych testów do dalszej analizy zakwalifikowano 7 publikacji. 2 pozycje zostały odrzucone ze względu na brak dokładnych danych dotyczących czasu trwania leczenia oraz 1 pozycja ze względu na niezgodność interwencji. Schemat publikacji włączonych do analizy zaprezentowano poniżej (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań dotyczących czasu trwania leczenia

