

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4230.1.2021
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Invokana (kanagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikту Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:Agata Litwińska-Mazur, MundiPharma Polska, Sp. z o.o.

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Produkt leczniczy Invokana (kanagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości

-dotyczącego:

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

- Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398), tj.:
- pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
 - pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

Commercial Director Poland w Mundipharma Polska Sp. z o.o.

.....

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

...25.03.2021...

Handwritten signature in black ink, reading "Agata Szymonka-Prans".

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z2016 r.119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

...25.03.2021...

Handwritten signature in black ink, reading "Agata Szymonka-Prans".

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Str. 73 Str. 74	<p>Uwaga: <i>Ponadto wnioskowane wskazanie obejmuje stosowanie kanagliflozyny w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny. Skutkuje to możliwością stosowania KAN w różnych schematach, zalecanych przez wytyczne krajowe oraz międzynarodowe, wykraczających poza interwencje uwzględnione w analizach: KAN + MET i KAN + MET + SU. W związku z powyższym stwierdza się niepełną zgodność interwencji z treścią wniosku.</i></p> <p><i>W ramach niezgodności wnioskowanej interwencji z ocenianą, uwagę zwraca także kwestia zawężenia możliwych opcji terapeutycznych uwzględniających kanagliflozynę. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi, w tym PTD 2020 i AACE/ACE 2020, możliwe do zastosowania w terapii dwulekowej – oprócz metforminy – są m.in. pochodne sulfonylomocznika, refundowane w przedmiotowym wskazaniu. W związku z tym, zdaniem AOTMiT, terapia skojarzona KAN + SU również powinna zostać uwzględniona w analizach wnioskodawcy.</i></p> <p>Odpowiedź: W drodze wyboru komparatorów podkreślono, że wnioskowana interwencja została zawężona do najczęściej stosowanych schematów leczenia, dlatego też przyjęto, iż w ramach terapii dwulekowej KAN stosowana będzie z MET. Zgodnie z polskimi wytycznymi klinicznymi w sytuacji gdy monoterapia razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają właściwej kontroli glikemii, można zastosować dwulekowe schematy leczenia oparte na metforminie w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (w tym inhibitorami SGLT-2, do których zalicza się kanagliflozyna). Co ważne, zgodnie z algorytmem farmakoterapii cukrzycy typu 2 z Wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2020 r. każdy schemat leczenia możliwy do zastosowania na etapie dwulekowych terapii nieinsulinowych obejmuje metforminę: „modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy inhibitora SGLT-2 lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub pochodnej sulfonylomocznika, lub agonisty PPAR- γ” [Wytyczne PTD 2020]. W związku z powyższym w niniejszej analizie leczenie skojarzone KAN+SU nie zostało ujęte w oszacowaniach populacyjnych. Należy podkreślić, że takie podejście zostało zaakceptowane przez AOTMiT we wniosku składanym dla leku Invokana® w 2018 roku.</p>
Str. 73 Str. 74	<p>Uwaga: <i>Zaproponowane przez wnioskodawcę technologie alternatywne nie wyczerpują technologii możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, grono komparatorów dla terapii trójlekowej (KAN+MET+SU) należy poszerzyć o skojarzenie insuliny bazowej z metforminą, które jest zalecane na tym samym etapie leczenia cukrzycy typu 2 co oceniana interwencja trójlekowa z KAN.</i></p> <p><i>Na etapie selekcji komparatorów nie uwzględniono insuliny bazowej skojarzonej z metforminą. Schemat INS + MET jest zalecany przez wytyczne praktyki klinicznej na tym samym etapie leczenia cukrzycy typu 2 co oceniana interwencja trójlekowa z</i></p>

	<p><i>KAN. Biorąc pod uwagę, że leczenie to jest finansowane ze środków publicznych, powinno zostać uznane za technologię alternatywną dla KAN + MET + SU.</i></p> <p>Odpowiedź: Zgodnie z algorytmem farmakoterapii z <i>Wytycznych PTD 2020</i> schemat KAN+MET+SU jest uwzględniony na etapie 2B leczenia cukrzycy typu 2 (trójlekowa terapia skojarzona nieinsulinowa), natomiast schemat INS+MET na 3. etapie (insulinoterapia prosta). Należy zwrócić uwagę, że chorzy będący na tych etapach farmakoterapii przeszli różne ścieżki leczenia, w związku z czym porównywanie skuteczności schematów stosowanych na tych etapach jest nieuzasadnione. Poza tym w przypadku chęci zmiany leczenia INS+MET oraz KAN+MET+SU konieczne byłyby zupełnie inne stopnie modyfikacji terapii chorego, co szczegółowo opisano w analizie problemu decyzyjnego. Trzeba także podkreślić, że przedstawiony w raporcie dobór komparatorów nieuwzględniający schematu INS+MET został zaakceptowany przez AOTMiT w analogicznym problemie decyzyjnym w ramach wniosku dla leku Invokana® z 2018 roku.</p>
Str. 74	<p>Uwaga: <i>Jedno z zastrzeżeń AOTMiT dotyczy niecałkowitej zgodności wniosku z interwencją ocenianą w analizie. Prezentacja wnioskowana to Invokana, 100 mg, tabl. powł. Tymczasem efektywność kosztową oceniono osobno dla dawek 100 mg i 300 mg (3 x 100 mg). W obu scenariuszach założono, że pacjent stosuje jedną dawkę przez cały czas trwania analizy. Przeprowadzenie analiz osobno dla obu dawek przekłada się na niepewność oszacowań. W rzeczywistości koszty ponoszone przez płatnika publicznego nie będą odpowiadały żadnemu z przedstawionych scenariuszy, ponieważ pewna grupa pacjentów będzie stosowała zwiększoną dawkę 300 mg, a pozostali dawkę podstawową – 100 mg. Choć według szacunków wnioskodawcy przedstawionych w AWB, dawka 300 mg może być przyjmowana przez ok. 22% pacjentów, trudno określić po jakim czasie może nastąpić zwiększenie dawki.</i></p> <p>Odpowiedź: Zgodnie z <i>ChPL Invokana</i> standardowa zalecana dawka kanagliflozyny to 100 mg podawana raz na dobę, natomiast u części chorych (u których wartość szacowanego wskaźnika przesączania kłębuszkowego wynosi ≥ 60 ml/min/1,73m² lub klirensu kreatyniny wynosi ≥ 60 ml/min i u których konieczna jest lepsza kontrola glikemii) można zwiększyć dawkę do 300 mg raz na dobę. W związku z tym, że istnieją 2 alternatywne schematy dawkowania, wyniki analizy ekonomicznej oszacowano oddzielnie dla tych 2 grup chorych, uwzględniając przy tym dostępność wyników badań włączonych do analizy klinicznej, na podstawie których zbudowana jest struktura modelu. Dzięki temu przedstawiono pełne spektrum możliwych do zaistnienia scenariuszy związanych z kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego, co ogranicza niepewność oszacowań analizy.</p>
Str. 75	<p>Uwaga: <i>Model nie uwzględnia kosztów zdarzeń niepożądanych charakterystycznych dla kanagliflozyny, tj. grzybiczych infekcji narządów płciowych. Zgodnie z <i>ChPL Invokana</i>, kandydozę sromu i pochwy (...) stwierdzano u odpowiednio 10,4% i 11,4% kobiet leczonych kanagliflozyną w dawce 100 mg i 300 mg, w porównaniu z 3,2% dla placebo. Co ważne, objawy te nie występują w przypadku stosowania pochodnych sulfonilomocznika i insuliny, w związku z czym koszty diagnostyki i leczenia infekcji grzybiczych powinny zostać włączone po stronie KAN.</i></p>

Odpowiedź:

W analizie ekonomicznej przyjęto, że znaczący wpływ na koszt różniący porównywanych technologii może być obserwowany w przypadku różnic w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. W badaniach włączonych do analizy klinicznej nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między porównywanymi technologiami w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem bądź też wnioskowana technologia (KAN+MET) wykazywała przewagę względem komparatora (GLI+MET). Brak oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych jest zatem założeniem konserwatywnym.

W analizie klinicznej wykazano statystyczną różnicę w odniesieniu do częstości występowania grzybiczych infekcji narządów płciowych pomiędzy technologią ocenianą a placebo, jednak nie uwzględniono kosztów leczenia tych działań niepożądanych, gdyż uznano je za pomijalnie małe. Ponadto, jak wskazują autorzy publikacji, zdarzenia te były nieliczne, miały łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia i były leczone miejscowymi lub doustnymi lekami przeciwgrzybiczymi.

Uwaga:

Brak probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) uniemożliwia ocenę prawdopodobieństwa, z jakim oceniana interwencja może być efektywna kosztowo.

[Redacted text block]

Odpowiedź:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Str. 75
Str. 77

	<p>[Redacted text]</p>
Str. 75	<p>Uwaga: [Redacted text]</p> <p>Odpowiedź: [Redacted text]</p>
Str. 75	<p>Uwaga: [Redacted text]</p>

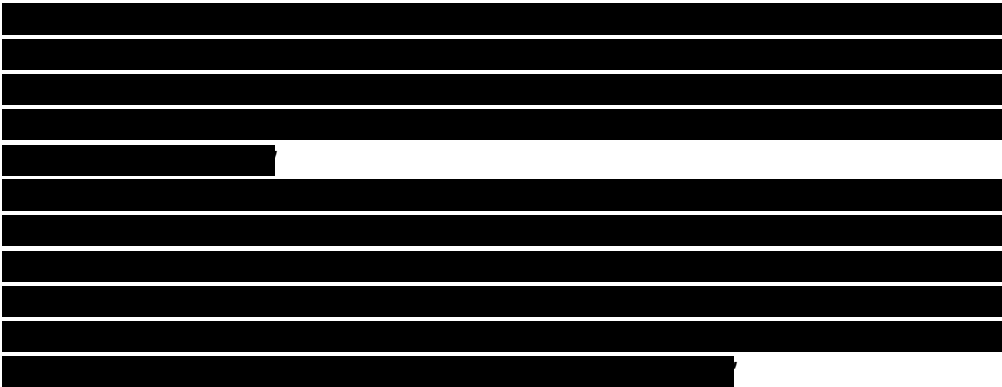
	<p>Odpowiedź:</p> <p>[Redacted text block]</p>
Str. 75	<p>Uwaga:</p> <p>[Redacted text block]</p> <p>Odpowiedź:</p> <p>[Redacted text block]</p>

	<p>[Redacted text]</p>
Str. 76	<p>Uwaga: <i>Nie przedstawiono danych długoterminowych i danych o skuteczności praktycznej KAN w ocenianym wskazaniu, a modelowanie w dożywotnim horyzoncie czasowym zostało przeprowadzone na podstawie badań z okresem obserwacji nieprzekraczającym 2 lat.</i></p> <p>Odpowiedź: Modelowanie zarówno w ramieniu wnioskowanej interwencji jak i komparatora w dożywotnim horyzoncie czasowym przeprowadzono z wykorzystaniem najlepszych dostępnych danych. [Redacted text]</p>
Str. 77	<p>Uwaga: [Redacted text]</p> <p>Odpowiedź: [Redacted text]</p>

	<p>[Redacted]</p>
<p>Str. 77 Str. 86</p>	<p>Uwaga: [Redacted]</p> <p><i>Dodatkowym ograniczeniem może być brak oszacowań skłonności do współpłacenia w populacji docelowej. Przykładowo w AWA Ozempic z 2020 r. odsetek chorych skłonnych do współpłacenia został określony na 60%. [Redacted]</i></p> <p>[Redacted]</p> <p>Odpowiedź: [Redacted]</p>
<p>Str 77</p>	<p>Uwaga: <i>Co ważne, rekomendacja refundacyjna NCPE 2014 podkreśla, że dodatkowa korzyść wynikająca ze stosowania dawki 300 mg jest niewystarczająca by uzasadnić wyższy koszt ponoszony przez płatnika publicznego.</i></p> <p>Odpowiedź: Od wydania rekomendacji NCPE 2014 upłynęło 7 lat oraz w uwadze nie wskazano przy jakim koszcie terapii (dyskutowanym w 2014 r.) została podjęta. Jak zauważono w AWA na str. 92 w stosunku do KAN wydano tylko jedną negatywną rekomendację wobec 6 pozytywnych (w tym warunkowo pozytywnych) a ostatnia pochodzi z 2020 r. z Francji.</p>
<p>Str. 85 Str. 86</p>	<p>Uwaga: <i>Dane NFZ dotyczące sprzedaży technologii wnioskowanej (w aktualnie refundowanym wskazaniu, węższym niż wnioskowane), wskazują na to, że udziały w</i></p>

	<p>ryнку nie uległy stabilizacji (szczegóły rozdz. 3.3). Zatem dane NFZ nie pozwalają na określenie przyszłej sprzedaży produktu leczniczego Invokana we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Wnioskodawca nie wziął pod uwagę, iż udziały kanagliflozyny w rynku nie uległy stabilizacji, na co wskazują zarówno dane refundacyjne NFZ uwzględnione przez wnioskodawcę, jak i informacje przedstawione w rozdz. 3.3. W związku z tym założenia dotyczące przyszłej sprzedaży mogą być zaniżone.</p> <p>Kolejne ograniczenie dotyczy założenia, że rozpowszechnienie wnioskowanego leku w populacji docelowej wynosi tyle, ile średni udział kanagliflozyny w populacji leczonej MET + SU z HbA1c \geq 8% i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy już rozpoczęli leczenie refundowanymi technologiami dedykowanymi tej populacji. Należy jednak zauważyć, że udziały kanagliflozyny w tej populacji nie uległy stabilizacji (rozdz. 3.3). Ponadto, populacja docelowa nie jest ograniczona wartością parametru HbA1c \geq 8% i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, a w przypadku rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla kanagliflozyny przy jednoczesnej ograniczonej wskazaniem refundacyjnym dostępności innych flozyn, zakładane rozpowszechnienie kanagliflozyną może być wyższe, a wpływ na budżet większy niż oszacowany.</p> <p>Odpowiedź:</p> <p>Przedstawione w rozdz. 3.3 AWA dane dowodzą, że w grupie refundowanych flozyn zarysował się wyraźny i względnie stabilny podział rynku pomiędzy poszczególne technologie, a udział kanagliflozyny w tej grupie leków wyniósł ok. 10% w I połowie 2020 r. Oszacowania przedstawione w analizie wpływu na budżet wskazują natomiast, że udziały KAN w populacji chorych stosujących leki finansowane w obecnie obowiązującym wskazaniu refundacyjnym kanagliflozyny były stosunkowo stabilne w kolejnych miesiącach 2020 r. i wyniosły średnio ok. 7,6% (poza flozynami do tej grupy zalicza się także leki z grupy agonistów GLP-1). Można zatem przyjąć, że udziały przedstawione w AWA oraz analizie wnioskodawcy są spójne, a dane NFZ są dobrym źródłem pozwalającym określić przyszłą sprzedaż produktu leczniczego Invokana we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Należy podkreślić, że Wnioskodawca zdaje sobie sprawę z niepewności dotyczącej oszacowań przyszłych udziałów kanagliflozyny w populacji docelowej. Trzeba jednak zauważyć, iż przyjęto spójne założenia dotyczące kształtowania się rynku w horyzoncie czasowym analizy. Założono bowiem, że średni udział, jaki osiąga kanagliflozyna w populacji chorych leczonych lekami finansowanymi w obecnie obowiązującym wskazaniu refundacyjnym KAN będzie równy udziałom, jakie osiągnie produkt Invokana w populacji chorych leczonych lekami finansowanymi we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym. Ponadto wartości udziałów kanagliflozyny testowano w analizie wrażliwości.</p>
Str. 85	<p>Uwaga:</p> <p>Liczebność populacji docelowej we wniosku nie uwzględnia całej populacji pacjentów objętej wnioskiem refundacyjnym (pominięto populację, w której kanagliflozyna jest aktualnie refundowana). Wobec powyższego nie wyznaczono wydatków płatnika publicznego w całej populacji objętej wnioskowanym wskazaniem.</p>

	<p>Odpowiedź: Należy zauważyć, że wnioskowane wskazanie stanowi rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego o stosowanie kanagliflozyny w następujących przypadkach: – w terapii dwulekowej z innym lekiem przeciwcukrzycowym z wyłączeniem insuliny oraz – w terapii trójlekowej z dwoma innymi lekami przeciwcukrzycowymi, z wyłączeniem insuliny, w populacji z poziomem hemoglobiny glikowanej (HbA1c) <8% lub bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Populacja, w której kanagliflozyna jest aktualnie refundowana, nie stanowi czynnika różniącego w analizie, w związku z czym nie wyznaczono wydatków płatnika publicznego w tej subpopulacji chorych.</p>
Str. 85	<p>Uwaga: ██ ██ ██ ██ ██</p> <p>Odpowiedź: ██ ██ ██ ██ ██ ██ ██ ██ ██</p>
Str. 86	<p>Uwaga: <i>Parametr, który wiąże się z największą niepewnością oszacowań, to liczba chorych leczonych MET + SU z HbA1c \geq 8% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (lub leczonych innymi terapiami dedykowanymi tej populacji chorych, tj. refundowanymi inhibitorami SGLT-2 oraz agonistami GLP-1 stosowanymi w ramach terapii trójlekowych). Populacja tych pacjentów została oszacowana na podstawie opinii eksperckich przedstawionych w AWA Ozempic 2019 oraz AWA Forxiga 2019 i wyniosła 145 tys. pacjentów. Parametr ten został przetestowany w analizie wrażliwości, a w ramach analizy scenariuszy skrajnych uwzględniono alternatywne wartości tego parametru (90 tys. i 200 tys.). Należy jednak zauważyć, że w AWA Ozempic 2019 zaznaczono, że oszacowana przez eksperta klinicznego liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją, może zostać uznana za zawyżoną (tj. 80-100 tys. pacjentów, na tej podstawie wnioskodawca przyjął wartość minimalną 90 tys. pacjentów, testowaną w analizie wrażliwości dla leku Invokana). Biorąc pod uwagę powyższe, wartość przyjęta przez wnioskodawcę w analizie podstawowej może być zawyżona i zaniżyć prognozowane koszty refundacji leku Invokana we wnioskowanej populacji. W związku z tym wartością bardziej odzwierciedlającą sytuację rzeczywistą może być wartość alternatywna tego parametru, testowana w analizie wrażliwości w scenariuszu minimalnym.</i></p>

	<p>Odpowiedź: Należy zauważyć, że przedstawione w AWA Ozempic oszacowanie populacji dotyczyło liczby chorych z HbA1c $\geq 8\%$ i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w populacji leczonej MET+SU (a zatem populacji z obowiązującego aktualnie wskazania refundacyjnego dla kanagliflozyny) zawężonej dodatkowo o warunek BMI≥ 35 kg/m². Czyli populacja tam szacowana jest (i powinna być) mniejsza aniżeli populacja szacowana w analizach Wnioskodawcy, która jest (i powinna być) większa. W związku z powyższym wartość przywołana z AWA Ozempic nie może stanowić wariantu podstawowego oszacowania liczby chorych leczonych MET + SU z HbA1c $\geq 8\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, choć uwzględnienie tej wartości testowano w analizie wrażliwości.</p>
Str. 86	<p>Uwaga: <i>Według oszacowań Konsultanta Wojewódzkiego - prof. nadzw. dr hab. n. med. Mariusza Dąbrowskiego i przedstawiciela organizacji pacjenckiej – Anny Śliwińskiej, liczebność populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy będą przyjmować produkt leczniczy Invokana po zmianie refundowanego wskazania na wnioskowane, wyniesie około 16 tys. – 30 tys. chorych (rozd. 3.3). Należy zauważyć, że oszacowania te są ponad dwukrotnie wyższe od oszacowań wnioskodawcy.</i></p> <p>Odpowiedź: Wnioskodawca nie był w posiadaniu opinii eksperckich przedstawionych w analizie weryfikacyjnej w momencie składania wniosku refundacyjnego, w związku z czym nie mógł uwzględnić tych wartości w obliczeniach. Należy jednak zauważyć, że wymienieni eksperci oszacowali łączną populację pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy będą przyjmować produkt leczniczy Invokana po zmianie refundowanego wskazania na wnioskowane, zatem uwzględnili grupę pacjentów stosujących lek obecnie (korzystając z obecnej refundacji) oraz grupę pacjentów, którzy dzięki zmianie zastosują leczenie. Czyli odejmując od tej pełnej wartości (ok. 16 – 30 tys. chorych) oszacowania wielkości populacji chorych przyjmujących aktualnie produkt Invokana (a więc chorych, którzy nie będą generować kosztu różniącego w analizie), uzyskujemy potencjalny przedział 4 – 22 tys. chorych, którzy będą leczeni kanagliflozyną w nowych refundowanych wskazaniach (tj. w terapii dwulekowej z innym lekiem przeciwcukrzycowym z wyłączeniem insuliny oraz w terapii trójlekowej z dwoma innymi lekami przeciwcukrzycowymi, z wyłączeniem insuliny, w populacji z poziomem HbA1c$<8\%$ lub bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego). Biorąc pod uwagę fakt, że w analizie wpływu na budżet w zależności od wariantu wielkość tej populacji oszacowano na ok. 8 – 10 tys. chorych, można uznać, że wartości te nie odbiegają od opinii ekspertów tak znacząco jak wskazuje AOTMiT.</p>
Str. 87	<p>Uwaga: </p>

	<p>Odpowiedź:</p> <p>[Redacted]</p>
<p>Str. 89</p>	<p>Uwaga:</p> <p><i>Należy także wskazać na rozbieżności dotyczące oszacowań populacji docelowej w BIA wnioskodawcy i w poprzednich raportach AOTMiT:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>W AWA Forxiga, liczebność pacjentów stosujących dapagliflozynę w populacji wnioskowanej (znacznie węższej niż w przypadku populacji wnioskowanej dla produktu Invokana), wyniosła (według oszacowań przedstawionych w BIA Forxiga) ponad 174 tys. i 231 tys. chorych w pierwszym i drugim roku refundacji, a więc więcej niż założono w BIA Invokana;</i> • <i>w BIA dla leku Invokana uwzględnionej w poprzednim raporcie Agencji (AWA Invokana 2018 [...])</i> <p><i>Dodatkowo trzeba też zwrócić uwagę na różnice w przyjętych założeniach dla obu analiz (przedstawione szczegółowo w rozdz. 6.3.1), dotyczące prognozowanej liczby pacjentów stosujących lek Invokana w scenariuszu nowym (około 11 tys. pacjentów i 26 tys. pacjentów) w AWA Invokana 2018 vs ok. 9,1 tys. i 9,4 tys. pacjentów w kolejnych latach refundacji w obecnej BIA. Różnice w oszacowaniach dot. populacji docelowej wynikają głównie z przyjętego odsetka chorych stosujących metforminę w monoterapii (10,7% poprzednio na podstawie Witek 2012 vs 51,5% obecnie na podstawie danych NFZ przedstawionych w raporcie „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca” z 2019 r.).</i></p> <p>Odpowiedź:</p> <p>Wnioskodawca przedstawił swoje oszacowania w oparciu o najlepsze dostępne dane i nie czuje się zobowiązany oceniać poprawności czy też porównywać z oszacowaniami wielkości populacji docelowej dla innego leku w innym wskazaniu.</p> <p>Kontrowersyjnym wydaje się być stwierdzenie, że wniosek o refundację leku Forxiga (z estymowaną liczbą pacjentów 174 tys./231 tys. za: AWA nr OT.4330.9.2020) jest wnioskiem obejmującym „znacznie węższą” populację, skoro tamże dyskutowana populacja obejmuje pacjentów leczonych lekiem Forxiga i <u>jednocześnie stosujących insuliny</u> – co we wniosku dla leku Invokana zostało wykluczone. Trudno zatem zgodzić się z użytym określeniem („węższa”) a jeszcze trudniej z użytym kwantyfikatorem („znacznie”).</p> <p>W kontekście porównania z wynikami analizy dla leku Invokana z 2018 r. należy zauważyć, że w okresie od złożenia poprzedniego wniosku refundacyjnego pojawiły się bardziej aktualne dane, które Wnioskodawca uwzględnił w swoich obliczeniach wielkości populacji. Ponadto opisane w uwadze liczby ok. 9,1 tys. i 9,4 tys. pacjentów dotyczą wielkości populacji chorych leczonych kanagliflozyną w nowych refundowanych wskazaniach (tj. w terapii dwulekowej z innym lekiem przeciwcukrzycowym z wyłączeniem insuliny oraz w terapii trójlekowej z dwoma</p>

	innymi lekami przeciwcukrzycowymi, z wyłączeniem insuliny, w populacji z poziomem HbA1c<8% lub bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego). W tych wartościach <u>nie zawiera się</u> populacja, w której kanagliflozyna jest obecnie refundowana, którą uwzględniono w oszacowaniach z 2018 roku.
--	---

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.)

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.