

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	WS.4230.2.2022
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: • Jardiance (empagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 28 tabletek, kod GTIN 05909991138509 we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

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 lub 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 po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

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 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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)

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: Sebastian Schubert.....

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

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego:

- Jardiance (empagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 28 tabletek, kod GTIN 05909991138509

we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej do zlecenia 56/2022
- 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. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), 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

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

żywnościowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywnościowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywnościowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywnościowego, wyrobów medycznych.

- prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywnościowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywnościowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże 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.

Prokurent Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

.....
.....
.....
.....
.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

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. z 2016 r.119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

1.Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 2.2. str. 10 Rozdział 4.3. str. 53 Rozdział 5.3. str. 76	<p>Uwaga AOTMiT: <i>„(...) populacja badania EMPA-REG OUTCOME, zgodnie z kryteriami włączenia pacjentów do badania, reprezentuje definicje wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, które nie są tożsame z definicjami bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego będącego kryterium refundacyjnym oraz kryterium włączenia określonym bezpośrednio w PICOS.”</i></p> <p>Komentarz wnioskodawcy: Kryteria włączenia i wykluczenia do badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> zostały szczegółowo przedstawione w pełnotekstowej publikacji (<i>Zinman 2014</i>) oraz udostępnionym publicznie protokole badania. Kryteria włączenia do badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> w pełni spełniają kryterium potwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej zawartej w definicji refundacyjnej, zatem w całości populacja badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> spełnia co najmniej jedno kryterium bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, i jest to populacja najcięższa, bo już z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową. Warto także zaznaczyć, że w populacji badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> w znaczącym odsetku występowało uszkodzenie narządów (czyli spełnienie kolejnego kryterium wysokiego ryzyka choroby sercowo-naczyniowej) nefropatia (objawiająca się białkomoczem) u około 20%, retinopatia u 20%, jak również występowały czynniki ryzyka – 45% populacji było >65 rż, 80% było leczonych z powodu dyslipidemii, 95% było leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego, BMI ≥30 występowało u 51%, a 59% paliło aktualnie lub w przeszłości. Natomiast rzeczywiście, badanie to nie obejmowało chorych bez potwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej i/lub powikłań narządowych, a jedynie charakteryzujących się obecnością czynników ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej. Wydaje się, że populacja tego badania odpowiada jednak docelowym kryteriom refundacyjnym dla leku Jardiance. Szczególnie w zakresie kryterium określającego ryzyko sercowo-naczyniowe, należy podkreślić, że w kontekście wnioskowanego rozszerzenia wskazań dla leku Jardiance, pozostaje ono niezmienione względem wskazania refundacyjnego już obowiązującego.</p> <p>Wspomniane kryteria refundacyjne w zakresie dotyczącym bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego zostały zdefiniowane przez Ministra Zdrowia na etapie wydania obowiązującej na dzień dzisiejszy pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Jardiance w leczeniu cukrzycy. Ponieważ w poprzednim wniosku, jak i w we wniosku aktualnie ocenianym przez Agencję, dowody kliniczne dla leku Jardiance pochodzą z badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i>, uznano, że właściwym podejściem będzie zachowanie w zapisie nowego wnioskowanego wskazania definicji bardzo wysokiego ryzyka</p>

	sercowo-naczyniowego, zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia.
Rozdział 2.2. str. 11 Rozdział 3.6. str.31 Rozdział 4.2.1.1 str. 45 Rozdział 4.3. str. 53 Rozdział 5.3. str. 76	<p>Uwaga AOTMiT: <i>„(...) wybrany przez Wnioskodawcę komparator pozostaje niewłaściwy, gdyż nie jest nakierowany na ten sam cel co empagliflozyna, a mając na uwadze powyższe wyjaśnienie oraz zapisy aktualnych Wytycznych HTA, w przypadku braku możliwości porównania ocenianej interwencji z aktywnym komparatorem, należy dokonać porównania z naturalnym przebiegiem choroby.”</i> <i>„Podsumowując, analitycy Agencji uważają wybór komparatora za nieprawidłowy”</i></p> <p>Komentarz wnioskodawcy: Działanie empagliflozyny polega na poprawie kontroli glikemii wskutek zmniejszenia wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach. Hamowanie kotransportera sodowo-glukozowego 2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią powoduje wydalanie nadmiaru glukozy z moczem oraz zwiększone wydalanie sodu, co prowadzi do diurezy osmotycznej i zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej. Zatem podstawowe działanie leku odnosi się bezpośrednio do kontroli glikemii i wpływu na przebieg cukrzycy. Jednakże w badaniu klinicznym EMPA-REG OUTCOME wykazano bezpośredni wpływ tego leku na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, pośrednio związanych z obecnością cukrzycy u tych chorych. To działanie leku przekłada się na obecne wytyczne kliniczne, gdzie flozyny wskazane są w populacji chorych z cukrzycą oraz bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (PTD 2022). W badaniu tym, pacjenci otrzymywali standardową, optymalną terapię (SoC) obejmującą leki przeciwcukrzycowe oraz leczenie chorób towarzyszących, w tym choroby sercowo-naczyniowej. W badanej populacji, do tak prowadzonego leczenia w obu ramionach badania włączono w sposób zaślepiony empagliflozynę lub placebo, obserwując jak wpłynie to na kontrolę glikemii i ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. A więc grupę kontrolną, która otrzymywała standardowe leczenie w połączeniu z placebo można w pewnym sensie traktować jako odzwierciedlenie naturalnego przebiegu choroby. Dlatego jeszcze raz należy podkreślić, że komparatorami dla empagliflozyny nie mogą być bezpośrednio leki, które nie mają działania w zakresie zdarzeń sercowo-naczyniowych (w badaniach klinicznych nie wykazano w ich przypadku, że zmniejszają to ryzyko). Empagliflozyna jest leczeniem dodanym do dotychczasowego leczenia przeciwcukrzycowego, w specyficznej populacji chorych obciążonej bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, by zapobiegać zdarzeniom sercowo-naczyniowym, jako lek o udowodnionej skuteczności w zakresie tych punktów końcowych.</p>
Rozdział 2.2. str. 12 str, 13	<p>Uwaga AOTMiT: <i>„Wskazanie rozumiane zgodnie z odpowiedzią Wnioskodawcy należałoby traktować jako wniosek o refundację leku poza zarejestrowanymi wskazaniami. Biorąc pod uwagę wskazanie z ChPL, przy wyborze komparatora należy kierować się najnowszymi</i></p>

	<p>zaleceniami klinicznymi dla leczenia cukrzycy typu 2 oraz możliwościami refundacyjnymi danych technologii lekowych w Polsce.”</p> <p>Komentarz wnioskodawcy: Aktualnie obowiązujące polskie wytyczne (<i>Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2022. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Dostępne on-line pod adresem: https://ptdiab.pl/zalecenia-ptd</i>) wyraźnie wskazują preferowaną populację do zastosowania flozyn (w tym empagliflozyny), zarówno już na etapie rozpoczynania leczenia cukrzycy: <i>"W uzasadnionych przypadkach, takich jak udokumentowana miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa, skurczowa niewydolność serca, przewlekła choroba nerek lub współistnienie wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego należy rozważyć decyzję o inicjacji terapii skojarzonej w świeżo rozpoznanej cukrzycy. W takich przypadkach należy obok metforminy zastosować leki zmniejszające ryzyko progresji wymienionych schorzeń – flozyny lub agonistów receptora GLP-1. [A]"</i> oraz na dalszych etapach leczenia <i>"pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, skurczową niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, przy intensyfikacji leczenia powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. Oprócz metforminy efekt ten wykazano w przypadku niektórych inhibitorów SGLT2 i niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1. [A]"</i> Należy podkreślić, że wskazanie refundacyjne dotyczy pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, a nie z samą niekontrolowaną cukrzycą.</p>
<p>Rozdział 2.2. str. 12 Rozdział 4.2.1.1 str. 45</p>	<p>Uwaga AOTMiT: <i>„Przedstawiono wyjaśnienie, że uwzględnienie w modelu ekonomicznym wyników skuteczności dla połączonych grup empagliflozyny wynikało m.in. z braku różnic w skuteczności między grupami EMPA 10 mg i EMPA 25 mg oraz z możliwości zwiększenia precyzji oszacowań parametrów modeli ryzyka powikłań. Jednak wyniki przedstawione w AKL Wnioskodawcy wskazują na wybiórcze raportowanie wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg oraz występowanie różnic w skuteczności, m.in. dla pierwszorzędowego punktu końcowego.”</i></p> <p>Komentarz wnioskodawcy: W badaniu EMPA-REG OUTCOME nie obserwowano różnic w skuteczności dawki 10 i 25 we wpływie na I-rzędowy punkt końcowy (EMPA+SoC vs PBO+SoC):</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacja łączna - HR = 0,86 (0,74; 0,99), • tylko dawka 10 mg - HR = 0,85 (0,72; 1,01) <p>Wyniki dla populacji łączonej (10 mg + 25 mg) i tylko populacji otrzymującej 10 mg są spójne i niemal identyczne liczbowo. Utrata</p>

	<p>znamienności w przypadku ramienia 10 mg spowodowana jest zmniejszeniem o połowę liczby obserwacji po stronie empagliflozyny.</p> <p>Również polskie wytyczne PTD 2022 jednoznacznie odnoszą się do kwestii dawki empagliflozyny: „w przypadku empagliflozyny i kanagliflozyny nie stwierdzono różnic w badaniach CVOT między dawkami odpowiednio 10 i 25 mg oraz 100 a 300 mg”.</p> <p>Nie jest więc jasne na jakiej podstawie Analitycy Agencji wnioskuje o różnicach w skuteczności, m.in. dla pierwszorzędowego punktu końcowego.</p>
<p>Rozdział 2.2. str, 13</p>	<p>Uwaga AOTMiT: „populacja badania EMPA-REG OUTCOME, zgodnie z kryteriami włączenia pacjentów do badania, reprezentuje definicję wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, która nie jest tożsama z definicją bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego wg kryteriów we wskazaniu refundacyjnym.”</p> <p>Komentarz wnioskodawcy: Jak wskazano wyżej, populacja badania EMPA-REG OUTCOME zawiera się w kryteriach refundacyjnych, zatem spełnia kryteria włączenia, natomiast nie obejmuje całości wskazań refundacyjnych, a mianowicie pacjentów bez potwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej, a jedynie z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (w rozumieniu obecnych zapisów kryteriów refundacyjnych dla flozyn). To nie uprawnia jednak do stwierdzenia, że pacjenci włączeni do badania EMPA-REG OUTCOME nie spełniali kryterium refundacyjnego, określonego jako bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe.</p>
<p>Rozdział 4.2.1.1 str. 45</p>	<p>Uwaga AOTMiT: „Wyniki uzyskane dla punktów końcowych związanych z kontrolą glikemii wskazują na nieprawidłową kontrolę cukrzycy w grupie komparatora. Na tej podstawie można wnioskować, iż terapia wybrana przez badaczy była nieoptymalna, co z kolei mogło przekładać się również na większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, a to z kolei na większe koszty leczenia. Tym samym należy stwierdzić, iż dodanie placebo do nieoptymalnej terapii, jak również porównanie ocenianej interwencji z tak skonstruowanym komparatorem było podejściem błędnym.”</p> <p>Komentarz wnioskodawcy: Kontrola glikemii nie była celem badania EMPA-REG OUTCOME. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi PTD 2022 oraz towarzystw naukowych na całym świecie, głównym celem leczenia cukrzycy typu 2 jest redukcja ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (np. w przypadku osób w zaawansowanym wieku z wieloletnią cukrzycą i istotnymi powikłaniami o charakterze makroangiopatii czyli przebyty zawał serca i/lub udar mózgu, i/lub licznymi chorobami towarzyszącymi). W badaniu EMPA-REG OUTCOME, korzyści kliniczne w postaci twardych punktów końcowych wykazano niezależnie od kontroli glikemii. W badaniu EMPA-REG OUTCOME</p>

	<p>nie podano odsetków z kontrolą cukrzycy w zależności od konkretnych celów ogólnych lub indywidualnych, natomiast odnotowano znamienne większą redukcję stężenia glukozy na czczo oraz zawartości HbA1c w grupie EMPA 10 mg w porównaniu do kontroli. Co kluczowe, towarzyszące leczenie przeciwcukrzycowe (SoC) w trakcie trwania badania było modyfikowane przez badaczy w sposób zaślepiony, tzn. nie wiedzieli oni modyfikując czy intensyfikując je czy pacjent przyjmuje empagliflozynę czy placebo. Mimo to, w grupie komparatora dodanie leku przeciwcukrzycowego lub intensyfikacja dotychczasowego leczenia była znamienne częstsza (kontrola vs EMPA) RR = 1,64 (95% CI: 1,52; 1,75). Nie można więc wnioskować o nieoptymalnej terapii w grupie komparatora czy nieprawidłowym "skonstruowaniu komparatora", bo towarzyszące leczenie przeciwcukrzycowe było modyfikowane w sposób zaślepiony, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej i co więcej zostało znamienne bardziej zintensyfikowane w ramieniu kontrolnym.</p>
<p>Rozdział 5.4. str. 80</p>	<p>Uwaga AOTMiT: <i>„Wyniki analizy charakteryzują się jednak dodatkową niepewnością, wynikającą z tego, że skuteczność produktu leczniczego została przyjęta na podstawie danych dla całej populacji z badania EMPA-REG OUTCOME, w którym badani przyjmowali empagliflozynę w dawce 10 mg lub 25 mg. Wnioskodawca uzasadnił jednak wykorzystanie łącznych wyników, brakiem wpływu dawki leku na jego skuteczność.”</i></p> <p>Komentarz wnioskodawcy: Zgodnie ze złożonym wnioskiem refundacyjnym zakłada się, że lek Jardiance będzie standardowo stosowany wyłącznie w dawce 10 mg/d (w refundacji nie będą też dostępne inne dawki, np. 25 mg). W modelu ekonomicznym uwzględniono jednak wyniki skuteczności dla połączonych grup empagliflozyny w dawkach 10 i 25 mg, ponieważ w badaniu EMPA-REG OUTCOME nie stwierdzono żadnych różnic w skuteczności między grupami EMPA 10 mg i EMPA 25 mg, a krzywe przeżycia dla najważniejszych punktów końcowych w praktyce pokrywały się dla obu ramion. Biorąc pod uwagę, że zagregowanie wyników dla połączonych dawek zwiększało precyzję oszacowania parametrów modeli ryzyka powikłań, zastosowane podejście wydaje się jak najbardziej uzasadnione i nie stoi w sprzeczności z założeniami dotyczącymi dawkowania leku. Jak wspomniano, również polskie wytyczne PTD 2022 odnoszą się do kwestii dawki empagliflozyny: <i>„w przypadku empagliflozyny i kanagliflozyny nie stwierdzono różnic w badaniach CVOT między dawkami odpowiednio 10 i 25 mg oraz 100 a 300 mg”</i>.</p>

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

2. 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.

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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)