

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.423.0.19.2023
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga, we wskazaniu cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ 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: 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 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 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](mailto:sekretariat@aotm.gov.pl).**

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.

- Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:** KRZYSZTOF KORNAS

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga, we wskazaniu cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c  $\geq 7\%$  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

<sup>1</sup> 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 2023 r. poz. 826 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022, poz. 2561 z późn. zm.)

<sup>3</sup> 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. U. z 2022, poz. 2561 z późn. zm.)

retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek  $\geq$  55 lat dla mężczyzn,  $\geq$  60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

Czego dotyczy DK1<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej .....
- Złożenie uwag w związku z upublicznonym 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 pożyciu<sup>5</sup>:

**nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz.2561 z późn. zm.),

**zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz.2561 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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.*

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Jestem świadomy odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

 Signed by /  
Podpisano przez:  
Krzysztof Kornas  
Date / Data:  
2023-10-26  
10:10

**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**

 Signed by /  
Podpisano przez:  
Krzysztof Kornas  
Date / Data:  
2023-10-26  
10:11

## Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.6, strona 36- 37/113, rozdz. 5.3, str. 71/113, rozdz. 6.3, str. 86/113, rozdz. 11, str. 103/113, rozdz. 12, str. 107/113	<p>Komparatorem w analizach jest kontynuacja dotychczasowego leczenia a nie poszczególne schematy analogicznie jak w Zleceniu z 2020 r., zweryfikowanym przez AOTMiT i będącym podstawą uzyskania refundacji przez dapagliflozynę w zbliżonym (nieznacznie węższym) wskazaniu.</p> <p>W odniesieniu do zarzutu nieporównania się z lekami, które również złożyły wnioski do AOTMiT o rozszerzenie wskazań.</p> <p>W domenie publicznej brak jest na razie szczegółowych informacji na temat wnioskowanego wskazania dla dwóch pozostałych flozyn — Zlecenie nr 116/2023 (Jardiance) i 113/2023 (Invokana). Ponadto prowadzenie oceny leku przez AOTMiT nie oznacza, że dany lek będzie refundowany.</p> <p>W celu ujednoczenia analiz przedstawiono wyniki analizy wrażliwości uwzględniających dapagliflozynę jako typową terapię „add on” — nie spowodowało to zmiany wnioskowania z przeprowadzonych analiz (wyniki analizy kosztów-użyteczności i analizy wpływu na budżet wzrosły o ok. 10%).</p>
Rozdział 4.1.2, strona 40/113, rozdz. 4.2.2.1, str. 48-52/113, rozdz. 4.3, str. 55/113, rozdz. 11, str. 103-104/113	<p>Nie przedstawiono wyników publikacji Cahn 2022 oraz Cahn 2020, ponieważ nie są analizami predefiniowanymi — stanowią jedynie analizy post hoc zawężonych subpopulacji badania DECLARE-TIMI 58 oraz nie do końca odpowiadają wnioskowanemu rozszerzeniu populacji. Jednakże, zgodnie z przedstawionymi wynikami przez analityków Agencji, wyniki z publikacji Cahn 2022 pozostają zgodne z wynikami raportowanymi dla populacji ogólnej. Analitycy nie wyciągnęli wniosków z wyników przedstawionych w publikacji Cahn 2020 a jedynie przedstawili wyniki i ograniczenia analizy.</p>
Rozdział 4.1.4, strona 43/113, rozdz. 4.3, str. 55/113, rozdz. 11, str. 104/113	<p>Komparatorem w analizach jest kontynuacja dotychczasowego leczenia a nie poszczególne schematy analogicznie jak w Zleceniu z 2020 r., zweryfikowanym przez AOTMiT i będącym podstawą uzyskania refundacji przez dapagliflozynę w zbliżonym (nieznacznie węższym) wskazaniu.</p> <p>Badanie DECLARE-TIMI 58, na którym oparto wyniki, stanowiło podstawę uwzględnienia jej korzystnego wpływu na zdarzenia sercowe w wytycznych klinicznych. Co więcej dapagliflozyna zalecana jest u chorych stosujących leki przeciw cukrzycowe z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 na wszystkich etapach leczenia (tj. monoterapia, terapia podwójna, terapia potrójna) przez prawie wszystkie agencje refundacyjne z innych krajów. Skład terapii bazowej przyjęty w analizach ekonomicznych oparto o raport NFZ na temat cukrzycy.</p>
Rozdział 4.1.4, strona 44/113, rozdz. 4.3, str. 55/113, rozdz. 5.3, str. 71/113, rozdz. 11, str. 104/113	<p>Wnioskowane wskazanie refundacyjne oparto na badaniu DECLARE-TIMI 58. Wnioskowane wskazanie zdefiniowano jak we wcześniejszym wniosku pozytywnie zweryfikowanym przez AOTMiT, również opartym na badaniu DECLARE-TIMI 58 (Zlecenie nr 68/2020) — w znacznej mierze pokrywa się ono z populacją całkowitą badania DECLARE-TIMI 58. Należy zauważyć, że zawężenia refundacyjne mają na celu ograniczenie wydatków płatnika publicznego i badania kliniczne nie są konstruowane pod kątem takich zawężeń. Należy zauważyć, że w oparciu o wspomniane zlecenie z 2020 r, uzyskano refundację w zbliżonym, nieznacznie węższym wskazaniu - również na podstawie populacji ogólnej badania DECLARE-TIMI 58.</p>

	<p>Rozszerzenie wskazania jest podyktowane treścią najaktualniejszych wytycznych - zarówno krajowych (Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego<sup>1</sup> z 2023 r.) jak i zagranicznych w tym między innymi ADA<sup>2</sup>, ADA i EASD<sup>3</sup> z 2023 r. oraz NICE<sup>4</sup> z 2022 r. w myśl których, inhibitory SGLT-2 (w tym dapagliflozyna) jako klasa leków są rekomendowane u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym na każdym etapie leczenia cukrzycy niezależnie od kontroli glikemii. Leki z grupy SGLT-2 zalecane są nawet przed metforminą u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym jednak ze względów kosztowych ten etap leczenia nie jest uwzględniony we wniosku refundacyjnym.</p> <p>Wnioskowane zniesienie ograniczenia w dostępie do leczenia dapagliflozyną związanego z wysokim poziomem hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub> co najmniej 7,5%), jest podyktowane oczekiwaniem środowiska diabetologicznego co do spójności z rekomendowanym przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne ogólnym celem wyrównania glikemii u chorych z cukrzycą, który wynosi nie więcej niż HbA<sub>1c</sub> 7% (<math>\leq 53</math> mmol/mol).</p>
<p>Rozdział 4.1.4, strona 44/113, rozdz. 4.3, str. 55/113</p>	<p>Badanie DECLARE-TIMI 58, na którym oparto wyniki, stanowiło podstawę uwzględnienia jej korzystnego wpływu na zdarzenia sercowe w wytycznych klinicznych. Dapagliflozyna w oparciu o dostępne dowody zalecana jest u chorych stosujących leki przeciw cukrzycowe z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 na wszystkich etapach leczenia (tj. monoterapia, terapia podwójna, terapia potrójna) przez prawie wszystkie agencje refundacyjne z innych krajów.</p>
<p>Rozdział 4.1.4, strona 44/113, rozdz. 5.3.2, str. 75/113</p>	<p>Wyniki odczytane z wykresów dotyczą wyłącznie kilku z kilkudziesięciu przedstawionych wyników. Dotyczą one jedynie ciągłych (nie twardych) punktów końcowych (HbA<sub>1c</sub>, masy ciała, ciśnienia skurczowego i rozkurczowego). Ponadto obliczone na ich podstawie korzyści dla dapagliflozyny potwierdzają wartości z publikacji dotyczące średniej różnicy między DAPA i PLA w odniesieniu do zmniejszenia HbA<sub>1c</sub>/masy ciała/SBP/DBP z całego okresu trwania badania — wszystkie cztery wyniki wyszły na korzyść dapagliflozyny.</p>

<sup>1</sup> Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2023). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. Curr Top Diabetes, 2023; 3 (1): 1-140.

<sup>2</sup> American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S140-S157. doi: 10.2337/dc23-S009.

<sup>3</sup> Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2018 Dec;41(12):2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033. Epub 2018 Oct 4. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2019 Dec 19. doi: 10.1007/s00125-019-05039-w. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2022 Sep 24. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2. Epub ahead of print. PMID: 36151309. Shaughnessy AF. ADA/EASD Updated Guidelines: Glycemic Control Is Only Part of the Management of Type 2 Diabetes. Am Fam Physician. 2023 May;107(5):Online. PMID: 37192089.

<sup>4</sup> National Institute for Health and Care Excellence, Type 2 diabetes in adults: management. NICE guidelines [NG28]. December 2015, last updated August 2019 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28> [stan na 08.08.2023 r.].

<p>Rozdz. 4.3, str. 54/113</p>	<p>W ramach oceny efektywności klinicznej przedstawiono najbardziej wiarygodne dowody naukowe. Należy zauważyć, że dapagliflozyna w oparciu o dostępne dowody zalecana jest u chorych stosujących leki przeciwcukrzycowe z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 na wszystkich etapach leczenia (tj. monoterapia, terapia podwójna, terapia potrójna) przez prawie wszystkie agencje refundacyjne z innych krajów.</p>
<p>Rozdz. 4.3, str. 55-57/113</p>	<p>Kanagliflozyna i empagliflozyna refundowane są we wskazaniu częściowo pokrywającym się z wnioskowanym. W związku z tym, iż we wskazaniu refundacyjnym dapagliflozyna jest już refundowana a poza tym wskazaniem flozyny nie są refundowane, inne inhibitory SGLT-2 nie stanowią komparatora dla dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu. Wnioskodawca nie ma dostępu do informacji o wnioskowanych rozszerzeniach wskazań dla tych flozyn (w domenie publicznej brak jest na razie szczegółowych informacji na temat wnioskowanych wskazań) a fakt złożenia wniosków do AOTMiT nie oznacza, że dany lek będzie refundowany.</p> <p>Przytoczone przez AOTMiT wyniki opracowań wtórnych Ghosal 2023 i Tian 2022 dla porównania flozyn nie wskazują na jednoznaczną przewagę którejś z nich. Ponadto zwrócona została uwaga na heterogeniczność włączonych badań a opracowanie Ghosal 2023 zostało oparte na przeglądzie jedynie 1 bazy danych.</p>
<p>Rozdz. 5.2.2, str. 68/113, rozdz. 12, str. 107/113</p>	<p>Na podstawie zidentyfikowanego w ramach Analizy klinicznej randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego DECLARE-TIMI 58, dapagliflozyna (w dodaniu do standardowej terapii) w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych terapiami hipoglikemizującymi (min 1 lekiem) z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym może być uznana za terapię o udowodnionej większej skuteczności w stosunku do placebo (w dodaniu do standardowej terapii). W związku z tym, analogicznie jak w zweryfikowanym przez AOTMiT Zleceniu z 2020 r, będącym podstawą uzyskania refundacji przez dapagliflozynę w zbliżonym (nieznacznie węższym) wskazaniu, w którym analiza ekonomiczna również była oparta o model Cardiff i badanie DECLARE-TIMI 58, w obecnej analizie ekonomicznej także zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności.</p> <p>Korzyści kliniczne ze stosowania dapagliflozyny są powszechnie rozpoznawane przez klinicystów (preferencja w porównaniu do standardowego leczenia u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi, licznymi czynnikami ryzyka lub przewlekłą chorobą nerek w wytycznych klinicznych, w tym polskich) i decydentów w zakresie polityki zdrowotnej (refundacja szeroka poza Polską). Podważanie ich i pomijanie w analizach ekonomicznych jest w ocenie Wnioskodawcy nieuzasadnione.</p>
<p>Rozdz. 5.3, str. 72/113</p>	<p>Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi AOTMiT (Wersja 3.0 Wytycznych oceny technologii medycznych, Aneks 2. Użyteczności, str. 55), w przypadku aktualności przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia (do 5 lat od momentu publikacji) można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności. Ponadto przeprowadzone deterministyczne analizy wrażliwości dla użyteczności bazowych czy całego zestawu użyteczności stosowanych w modelu, nie zmieniały istotnie wyników analizy.</p>
<p>Rozdz. 5.3, str. 72/113,</p>	<p>Dane przyjęte w modelu są takie same jak we wcześniejszym wniosku, zweryfikowanym przez AOTMiT i będącym podstawą uzyskania refundacji przez dapagliflozynę w zbliżonym (nieznacznie węższym) wskazaniu. W</p>

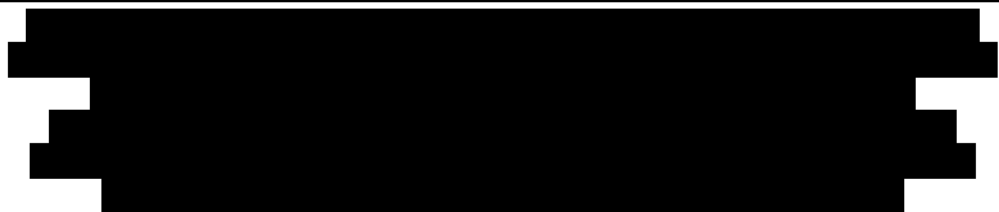
rozdz. 5.3.2, str. 75/113	publikacji Golicki 2019 nie odnaleziono użyteczności właściwej dla zastosowanego modelu ekonomicznego. Ponadto przeprowadzone deterministyczne analizy wrażliwości dla użyteczności bazowych nie zmieniały istotnie wyników analizy.
Rozdz. 5.3.1, str. 73/113	W związku z tym, że po jakiegokolwiek zmianie ustawień w modelu obliczenie wyników polegało na 1000-krotnej symulacji 1000 pacjentów, ceny progowe nie są obliczane w załączonym modelu. Ceny progowe zostały obliczone z zależności liniowej wyników modelu przy różnych cenach dapagliflozyny dla każdego scenariusza analizy osobno, analogicznie jak we wcześniejszych wnioskach opartych na modelu Cardiff i zweryfikowanych przez AOTMiT.
Rozdz. 5.3.1, str. 73/113	W celu ujednoczenia analiz przedstawiono wyniki analizy wrażliwości uwzględniającej dapagliflozynę jako typową terapię „add on” — nie spowodowało to zmiany wnioskowania z przeprowadzonych analiz (wyniki analizy kosztów-użyteczności i analizy wpływu na budżet wzrosły o ok. 10%).
Rozdz. 5.3.1, str. 73/113	W analizie założono, tak samo jak we wcześniejszym zweryfikowanym przez AOTMiT wniosku z 2020 r., że pełny efekt terapeutyczny w postaci zmiany poziomu HbA1c uzyskiwany jest w ciągu 2 pierwszych lat (w horyzoncie badania klinicznego), a następnie brak jest zmiany HbA1c w czasie (założenie upraszczające przyjęte w związku z rozpatrywaniem długofalowej mieszanej linii leczenia). Ponadto wykonano analizę wrażliwości, w której ograniczono horyzont czasowy do 2-letniego okresu obserwacji. Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy wrażliwości scenariusz ten nie wpływa na zmianę wnioskowania (powoduje wzrost IUCR o kilkadziesiąt tysięcy).
Rozdz. 5.3.2, str. 75/113	Użyty model wraz z przyjętymi założeniami nie jest nowym niezwalidowanym modelem. Model Cardiff został pierwotnie stworzony w oparciu o dowody kliniczne i wnioski z badania UKPDS (najpierw UKPDS 68, potem UKPDS 82), <sup>5,6</sup> i został zwalidowany wewnętrznie i zewnętrznie jako część Mount Hood Challenges <sup>7,8</sup> a także skontrolowany w ramach recenzowanych

<sup>5</sup> Clarke PM, Gray AM, Briggs A et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with Type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia* 2004;47:1747-59.

<sup>6</sup> Hayes AJ, Leal J, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. UKPDS Outcomes Model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia* 2013;56(9):1925-33.

<sup>7</sup> Palmer AJ, Clarke P, Gray A, Leal J, Lloyd A, Grant D, et al. Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fifth Mount Hood challenge meeting. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2013;16(4):670-85.

<sup>8</sup> Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fourth Mount Hood Challenge Meeting. *Diabetes Care* 2007;30:1638-46.

	<p>publikacji<sup>9,10,11,12,13,14,15,16,17</sup> i ocen technologii medycznych (NICE<sup>18,19</sup>). Ponadto metodyka i założenia zweryfikowane również w Polsce przez AOTMiT w Zleceniu z 2020 r., w oparciu o które dapagliflozyna uzyskała refundację w zbliżonym do wnioskowanego wskazaniu.</p> <p>Wykorzystane dane pozwalają na porównywanie wyników z różnych krajów. Ponadto przeprowadzono szereg analiz wrażliwości mających na celu zbadanie wpływu na wyniki przyjętych założeń. Przeprowadzone deterministyczne analizy wrażliwości dla użyteczności bazowych czy całego zestawu użyteczności stosowanych w modelu, nie zmieniały istotnie wyników analizy.</p>
Rozdz. 5.3.2, str. 75/113	<p>Do oszacowania leków przyjęto stosowanych w ramach terapii standardowej najlepsze dostępne dane, zweryfikowane już we wcześniejszym wniosku ocenionym przez AOTMiT w 2020 r. i stanowiącym podstawę uzyskania refundacji w zbliżonym wskazaniu do wnioskowanego.</p> <p>Ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości z pominięciem kosztów terapii standardowej (mającej na celu wskazanie wpływu DAPA wyłącznie jako typowej terapii „add-on”) — nie spowodowało to zmiany wnioskowania z przeprowadzonych analiz (wyniki analizy kosztów-użyteczności i analizy wpływu na budżet wzrosły o ok. 10%.</p>
Rozdz. 5.3.4, str. 76- 77/113	

<sup>9</sup> McEwan P, Evans M, Kan H, Bergenheim K. Understanding the inter-relationship between improved glycaemic control, hypoglycaemia and weight change within a long-term economic model. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2010;12(5):431-6.

<sup>10</sup> McEwan P, Bergenheim K, Yuan Y, Tetlow AP, Gordon JP. Assessing the relationship between computational speed and precision. *PharmacoEconomics*. 2010;28(8):665-74.

<sup>11</sup> McEwan P, Evans M, Bergenheim K. A population model evaluating the costs and benefits associated with different oral treatment strategies in people with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2010;12(7):623-30.

<sup>12</sup> McEwan P, Ward T, Bennett H, Bergenheim K. Validation of the UKPDS 82 risk equations within the Cardiff Diabetes Model. Cost effectiveness and resource allocation : *C/E*. 2015;13:12-.

<sup>13</sup> McEwan P, Bennett H, Ward T, Bergenheim K. Refitting of the UKPDS 68 risk equations to contemporary routine clinical practice data in the UK. *PharmacoEconomics*. 2015;33(2):149-61.

<sup>14</sup> McEwan P, Gordon J, Evans M, Ward T, Bennett H, Bergenheim K. Estimating Cost-Effectiveness in Type 2 Diabetes: The Impact of Treatment Guidelines and Therapy Duration. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2015;35(5):660-70.

<sup>15</sup> McEwan P, Peters JR, Bergenheim K, Currie CJ. Evaluation of the costs and outcomes from changes in risk factors in type 2 diabetes using the Cardiff stochastic simulation cost-utility model (DiabForecaster). *Current Medical Research and Opinion*. 2006;22(1):121-9.


<sup>16</sup> McEwan P, Peters JR, Bergenheim K, Currie CJ. Evaluation of the costs and outcomes from changes in risk factors in type 2 diabetes using the Cardiff stochastic simulation cost-utility model (DiabForecaster). *Curr Med Res Opin* 2006;22:121-9.


<sup>17</sup> McEwan P, Bergenheim K, Yuan Y, Tetlow AP, Gordon JP. Assessing the relationship between computational speed and precision. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(8):665-74.

<sup>18</sup> Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Econ*. 2005 Mar;14(3):217-30.

<sup>19</sup> Cummins E, Scott N, Rothnie K, Waugh N, Fraser C, Philip S, Brazzelli M. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. Aberdeen HTA Group, Institute of Applied Health Sciences, University of Aberdeen, 2012.



	<p>Kanagliflozyna i empagliflozyna refundowane są we wskazaniu częściowo pokrywającym się z wnioskowanym. W związku z tym, iż we wskazaniu refundacyjnym dapagliflozyna jest już refundowana a poza tym wskazaniem flozyny nie są refundowane, inne inhibitory SGLT-2 nie stanowią komparatora dla dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Wnioskodawca nie ma dostępu do informacji o wnioskowanych rozszerzeniach wskazań dla tych flozyn (w domenie publicznej brak jest na razie szczegółowych informacji na temat wnioskowanych wskazań a tym bardziej na temat wnioskowanych cen z RSS) a fakt złożenia wniosków do AOTMiT nie oznacza, że dany lek będzie refundowany.</p> <p>W związku z powyższym nie przeprowadzono porównania z innymi inhibitorami SGLT-2 po cenach efektywnych. W przypadku cen oficjalnych dapagliflozyna ma cenę pomiędzy kana- a empagliflozyną.</p>
<p>Rozdz. 5.4, str. 78/113, rozdz. 11, str. 105/113</p>	<p>Konieczność ekstrapolacji wyników badania klinicznego poza jego horyzont czasowy to standardowe podejście w analizie ekonomicznej. Wykonano analizę wrażliwości, w której ograniczono horyzont czasowy do 2-letniego okresu obserwacji. Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy wrażliwości scenariusz ten nie wpływa na zmianę wnioskowania (powoduje wzrost IUCR o kilkadziesiąt tysięcy).</p>
<p>Rozdz. 6.3, str. 85/113, rozdz. 6.3.1, str. 87/113</p>	<p>Do szacowania populacji przyjęto najlepsze dostępne dane, zweryfikowane przez AOTMiT we wcześniejszy wniosk. Niepewności dotyczące wielkości populacji docelowej zostały zaadresowane poprzez analizy wrażliwości oraz scenariusze minimalny i maksymalny analizy.</p>
<p>Rozdz. 6.3, str. 86/113, rozdz. 6.3.1, str. 87/113</p>	<p>Kanagliflozyna i empagliflozyna refundowane są we wskazaniu częściowo pokrywającym się z wnioskowanym. W związku z tym, iż we wskazaniu refundacyjnym dapagliflozyna jest już refundowana a poza tym wskazaniem flozyny nie są refundowane, inne inhibitory SGLT-2 nie stanowią komparatora dla dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Wnioskodawca nie ma dostępu do informacji o wnioskowanych rozszerzeniach wskazań dla tych flozyn (w domenie publicznej brak jest na razie szczegółowych informacji na temat wnioskowanych wskazań) a fakt złożenia wniosków do AOTMiT nie oznacza, że dany lek będzie refundowany.</p> <p>Zakładając ewentualny podział rynku pomiędzy pozostałe flozyny populacja chorych leczonych dapagliflozyną byłaby mniejsza, ponadto koszty flozyn są większe niż komparatora użytego w analizie. Obciążenia budżetowe w związku ze stosowaniem dapagliflozyny byłyby zatem mniejsze.</p>
<p>Rozdz. 6.3, str. 86/113, rozdz. 6.3.1, str. 87- 88/113, rozdz. 6.3.3, str. 89- 90/113, rozdz. 6.4, str. 91/113, rozdz. 11, str. 105/113</p>	<p>Niepewności dotyczące wielkości populacji docelowej zostały zaadresowane poprzez analizy wrażliwości oraz scenariusze minimalny i maksymalny analizy. Zakres analizowanej wielkości populacji docelowej pokrywa ewentualne odchylenia w związku z założeniami dotyczącymi stopniowego wchodzenia czy skłonności do płacenia.</p>
<p>Rozdz. 6.3.1, str. 88/113, rozdz. 6.3.3,</p>	

<p>str. 89-90/113, rozdz. 6.4, str. 91/113, rozdz. 11, str. 105/113, rozdz. 12, str. 107/113</p>	
<p>Rozdz. 12, str. 107/113</p>	<p>W ramach opisu wytycznych klinicznych nie jest wymagane podanie siły zaleceń oraz poziomu dowodów dla poszczególnych dokumentów. Ich szczegółowy opis i analiza, w przypadku powszechnie uznanych technologii z ponad 10 letnim doświadczeniem rynkowym, nie podnosi jakości ani wiarygodności analiz.</p>