

- **Załącznik nr 1.** Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r., przekazanych w piśmie Prezesa AOTMiT nr OT.423.0.20.2023.2.MR z dnia 12 października 2023 r.

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą analiz (punkt 1 Pisma):

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

Wyjaśnienie: W analizach posługiwano się nieaktualnym na dzień złożenia wniosku Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (uwzględnione zostało Obwieszczenie MZ z dnia 20.06.2023 r., a dostępne było Obwieszczenie MZ z dnia 30.08.2023 r.).

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Mając na uwadze przytoczony § 2 Rozporządzenia, Wnioskodawca przygotował analizy w taki sposób, aby były one aktualne na dzień złożenia wniosku, które miało miejsce przed 1 września 2023 r., szczególnie w kontekście cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych. W dosłownej interpretacji wspomnianego przepisu oznaczało to uwzględnienie zapisów Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 roku, mimo że w momencie złożenia wniosku znana była już treść kolejnego Obwieszczenia MZ (z 30 sierpnia 2023 r.), wchodzącego w życie z dniem 1 września 2023 roku. Uznano jednak, że przyjęcie w analizach nowego Obwieszczenia może skutkować wskazaniem przez Analityków Agencji niezgodności analiz z § 2 Rozporządzenia. W tej sytuacji oparcie się w analizach na Obwieszczeniu MZ z 20 czerwca 2023 r. wydaje się właściwym podejściem.

Dodatkowo w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) oraz analizy klinicznej (AKL) posługiwano się nieaktualną na dzień złożenia wniosku charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) Jardiance (na stronie EMA dostępny był dokument, który był aktualizowany 17.08.2023 r.).

Prawdą jest, że na stronie internetowej EMA zamieszczono informację o dacie ostatniej aktualizacji zamieszczonej na tym portalu Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Jardiance tj. 17 sierpnia 2023 r. Należy jednak zauważyć, że jednocześnie na portalu EMA poinformowano, że wspomniany dokument powiązany jest z decyzją wykonawczą Komisji Europejskiej (KE) EMEA/H/C/002677 - II/0074 z dnia 24 lipca 2023 r. (EMA 2023). Decyzja KE odnosi się zmiany wydanego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Jardiance i podyktowanej nią konieczności uaktualnienia ChPL, który stanowi załącznik do tej decyzji. W związku z tym za datę zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu

ChPL należy przyjąć 24 lipca 2023 r., zgodnie z datą jej wydania i publikacji ChPL na stronie KE (KE 2023). Dokument z dnia 24 lipca 2023 r. został uwzględniony w przedłożonych analizach.

EMA 2023 European Medicines Agency. Product information. 24/07/2023 Jardiance - EMEA/H/C/002677 - II/0074. First published: 16/06/2014 Last updated: 17/08/2023.

Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance>

KE 2023 European Commission. Union Register of medicinal products for human use. Product information. Jardiance. EMEA/H/C/002677/II/0074. (2023)5103 of 24 Jul 2023. Dostępne on-line pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h930.htm>

W odniesieniu do uwagi dotyczącej analizy klinicznej (punkt II. 1. Pisma):

Analitycy AOTMiT wskazali, że „Nie przedstawiono wyników badania EMPRA w zakresie bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Zgodnie ze wskazaniem Agencji, w uzupełnieniu przygotowano tabelaryczne zestawienie wyników badania EMPRA w zakresie bezpieczeństwa.

Punkt końcowy	Pacjenci z cukrzycą typu 2, MD (95% CI)*			Pacjenci bez cukrzycy typu 2, MD (95% CI)*		
	EMPA, N = 11	placebo, N = 12	EMPA vs placebo	EMPA, N = 11	placebo, N = 11	EMPA vs placebo
Ciężkie działania niepożądane związane z lekiem	0	0	-	0	0	-
Ciężkie działania niepożądane	4 pacjentów poddano hospitalizacji z powodu infekcji dróg oddechowych 2 pacjentów hospitalizowano z powodu choroby wieńcowej (<i>coronary artery disease</i>) 1 pacjent był hospitalizowany z powodu uraz nogi					
Przerwanie leczenia	1 pacjent zakończył leczenie z powodu pogorszenia eGFR (spadek do wartości <15 ml/min/1,73 m ²) towarzyszącemu zawałowi serca			1 pacjentka zakończyła leczenie z powodu pogorszenia wartości eGFR <15 ml/min/1,73 m ² oraz nasilenia białkomoczu do nerczycowego (>3,5 g/dziennie) 1 pacjent został wykluczony z badania z powodu nieodpowiedniej próbki i braku możliwości wykonania oznaczeń		

W odniesieniu do uwagi do analizy ekonomicznej (punkt III. 1. Pisma) oraz analizy wpływu na budżet (punkt IV. 2. Pisma):

Analitycy AOTMiT wskazali, że „W pliku xlsm „12_3a_Jardiance PChN_Model AE_BIA_AR v_1.0” dołączonym do wniosku refundacyjnego brak jest możliwości utworzenia w edytorze Visual Basic pliku VBAProject (dostęp do pliku wymaga wprowadzenia hasła).”

Wnioskodawca przekazał hasło odblokowujące pełny dostęp do modelu analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet w piśmie przewodnim.

Odnosnie uwagi dotyczącej analizy ekonomicznej (punkt III. 2. Pisma):

Analitycy AOTMiT wskazali, że „Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii i oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii. Przedstawiono jedynie oszacowane różnice kosztów i efektów zdrowotnych.”

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Uwaga Agencji jest zasadna, jednakże ze względu na dużą liczbę danych tabela zbiorcza uwzględniająca wszystkie wskazane wartości byłaby nieczytelna. Dlatego w treści opisu analizy zdecydowano się przedstawić jedynie wartości inkrementalne, ponieważ one mają bezpośrednie znaczenie dla wnioskowania z analizy, natomiast wszystkie składowe wyniki dla każdego wariantu analizy wrażliwości znajdują się w zakładce „OWSA” modelu ekonomicznego dla leku Jardiance.

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą analizy ekonomicznej (punkt III. 3. Pisma):

Analitycy Agencji zaznaczyli, że „W AE nie przedstawiono wyników zdrowotnych dla ww. współczynników w ramach przeprowadzonego porównania z dapagliflozyną.”

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

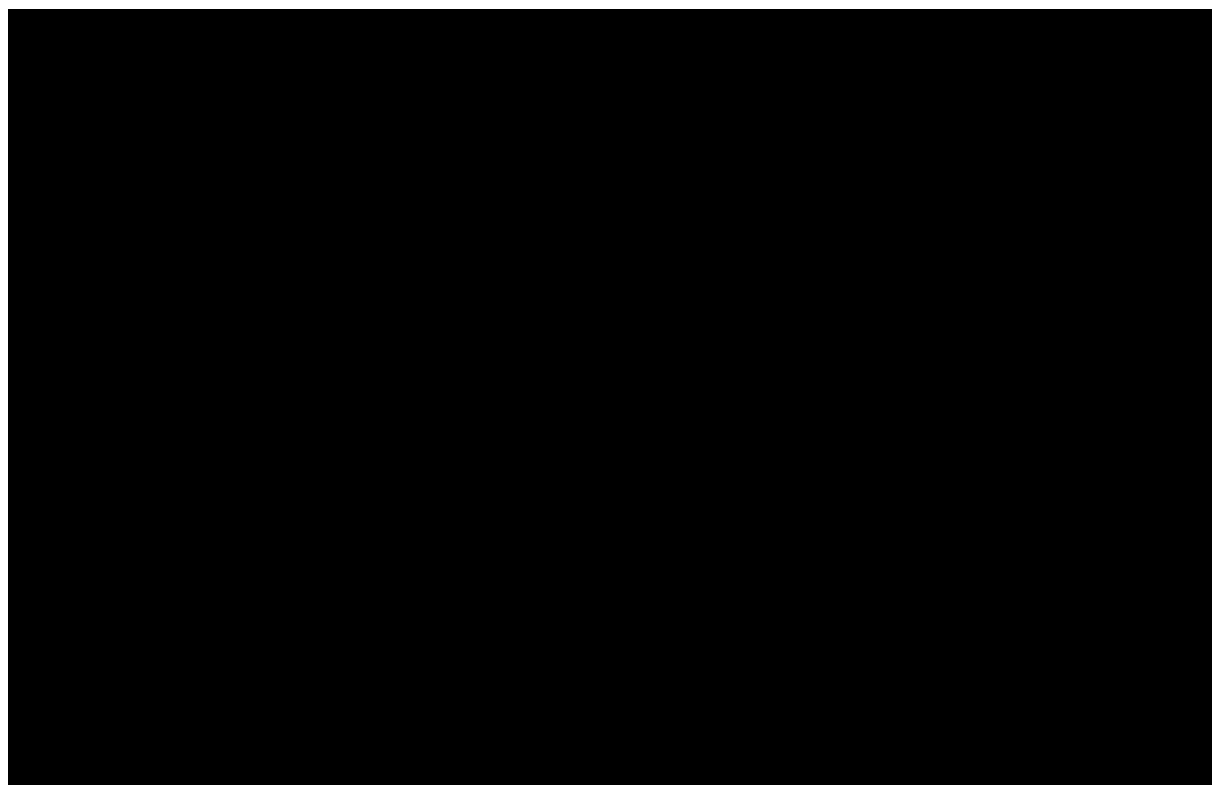
Art. 13. ust. 3 zachodzi wtedy, gdy „analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu”. Ponieważ analiza kliniczna dla leku Jardiance uwzględnia badanie RCT III fazy EMPA-KIDNEY, w którym przeprowadzono bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej empagliflozyny jako terapii dołączonej do SoC oraz terapii wyłącznie SoC (pacjentom podawano w ramieniu kontrolnym również placebo w celu zaślepienia), opisywane w Art. 13. ust. 3 okoliczności nie zachodzą. Artykuł ten nie wskazuje, że analiza kliniczna musi uwzględniać badanie RCT dla porównania z każdym komparatorem.

Przyjmując jednak interpretację Agencji, brak badania RCT dotyczyłby porównania z jednym komparatorem – dapagliflozyną. Tymczasem celem Art. 13 ust. 3 (oraz z § 6 Rozporządzenia) jest kalkulacja **urzędowej ceny zbytu** wnioskowanej technologii, przy której **koszt** stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją **nie był wyższy** niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszych współczynnikach wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Ponieważ jednak brak randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości empagliflozyny dotyczy tylko jednego komparatora, tj. dapagliflozyna, wyznaczenie wspomnianego współczynnika nie jest konieczne, gdyż jest oczywiste, że wymagana kalkulacja ceny dotyczyłaby dapagliflozyny. Zapisy art. 13. Ust. 3 oznaczają de facto oszacowanie ceny progowej wnioskowanej technologii w analizie minimalizacji kosztów, która w rozważanym przypadku porównania empagliflozyny z dapagliflozyną została wykonana. Odpowiednia cena empagliflozyny, przy której koszt stosowania leku wnioskowanego do

objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych (dapagliflozyna) została przedstawiona w Rozdziale 12.1 analizy ekonomicznej dla leku Jardiance.

Dodatkowo w tabeli 31 AE wskazano, iż w analizie podstawowej przyjęto wartość uACR na poziomie 829,1 mg/g na podstawie badania EMPA-KIDNEY. Jednocześnie w pracy Herrington 2023 w tabeli 1 podano, że początkowa (średnia geometryczna) wartość uACR w badaniu wynosiła 219 mg/g (95% CI: 205–234) w grupie przyjmującej empagliflozynę oraz 226 mg/g (95% CI: 211–242) w grupie przyjmującej standardowe leczenie. Proszę o wyjaśnienie powyższej rozbieżności.

Model ekonomiczny dla leku Jardiance wykorzystuje wartość średniej arytmetycznej parametru uACR, która nie została przedstawiona w głównej publikacji badania EMPA-KIDNEY, w której z kolei przedstawiono wartość średniej geometrycznej tego parametru. Poniżej przedstawiono zestawienie obu wartości z materiałów nieopublikowanych z tego badania.



Obie wartości parametru uACR (średnia arytmetyczna i geometryczna) znajdują się w ostatniej kolumnie z prawej.

Oдноśnie uwagi dotyczącej analizy wpływu na budżet (punkt IV. 1. Pisma):

Analitycy Agencji stwierdzili, że „Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana nie przedstawiono w formie tabelarycznej”

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Zgodnie ze wskazaniem Agencji, w uzupełnieniu przygotowano tabelaryczne zestawienie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana. Zgodnie z najnowszymi raportami refundacyjnymi, (DGL 01/08/2023, DGL 06/07/2023), liczba zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Jardiance® w ostatnim miesiącu wyniosła 117 841. Biorąc pod uwagę, że jedno opakowanie leku wystarcza na 28 dni leczenia, a terapia jest stosowana ciągle, zużycie to odpowiada liczbie 108 404 pełnych miesięcznych terapii empagliflozyną.

Parametr	Wartość
liczba zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Jardiance® (sierpień 2023)	117 841
długość terapii/1 opakowanie	28 dni
pełne miesięczne terapie empagliflozyną	108 404

Oznacza, to że obecnie w Polsce – w ramach refundowanych na moment przeprowadzenia analizy (sierpień 2023 r.) wskazaniach, produktem leczniczym Jardiance® leczonych było około 108 tys. pacjentów.

Odnosnie uwagi dotyczącej analizy wpływu na budżet (punkt IV. 3. Pisma):

W ramach AWB przyjęto dwuletni horyzont czasowy. Jednocześnie na podstawie modelowania przeprowadzonego w AE można wskazać, że średnia długość terapii wynosi więcej niż okres 2 lat. Tym samym przyjęty horyzont czasowy nie jest wystarczający do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

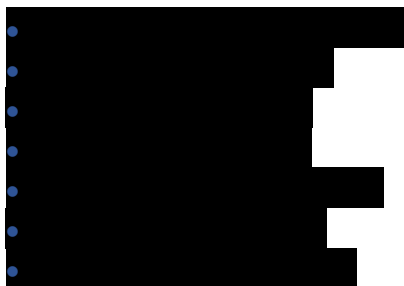
Ponieważ model analizy wpływu na budżet jest sprzężony z modelem ekonomicznym, w dłuższym horyzoncie czasowym na wydatki związane z refundacją produktu Jardiance oraz łącznie wszystkich „flozyn” nakładane są m.in. oszczędności wynikające z uniknięcia leczenia nerkozastępczego dzięki zastosowaniu wnioskowanego leczenia (ok. 31 tys. zł/pacjent). W tej sytuacji należy oczekiwać, że dodatkowe wydatki wynikające z kumulowania się pacjentów pozostających na leczeniu, w dłuższym horyzoncie czasowym analizy wpływu na budżet zostaną zniwelowane przez wspomniane oszczędności, a bardzo prawdopodobne jest, że obserwowana w pierwszych 2 latach tendencja spadkowa kosztów inkrementalnych ulegnie dalszemu pogłębieniu. Dlatego wydaje się, że w tym szczególnym przypadku, horyzont 2-letni analizy i uzyskane w jego zakresie wyniki są łatwiejsze do interpretacji w kontekście wnioskowania o zasadności finansowania leku Jardiance u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Odnosnie uwagi:

Nie przedstawiono imion i nazwisk polskich ekspertów klinicznych w zakresie nefrologii biorących udział w badaniu ankietowym.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

[Redacted text]



A także, w ramach AKL wskazano, iż autorzy analiz HTA uzyskali od Zleceniodawcy niepublikowany raport końcowy z badania rejestracyjnego przeprowadzonego dla empagliflozyna oraz analizę post-hoc (odpowiednio pozycja EMPA-KID-NEY CTR 2022 oraz BI R2208 wskazana w piśmiennictwie AKL). Agencja prosi o przekazanie ww. dokumentów celem weryfikacji.”

Odnosząc się do prośby Agencji, wymienione dokumenty zostaną dostarczone wraz z kompletem pozostałych publikacji wykorzystanych w opracowaniu analiz dla leku Jardiance.