

- **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.423.0.22.2023.2.KO z dnia 27 października 2023 r.

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

Z treści wnioskowanego wskazania wynika, iż dotyczy rozszerzenia istniejącego wskazania refundacyjnego ze względu na włączenie do wskazań refundacyjnych populacji chorych z cukrzycą typu 2 leczonych uprzednio jednym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość (aktualnie produkt leczniczy Jardiance finansowany jest w tej grupie pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$).

Należy podkreślić, iż przedłożone analizy są tożsame z przedłożonymi w ramach oceny wniosku refundacyjnego dla leku Jardiance w roku 2022 (data złożenia wniosku: 24.06.2022 r.).

W związku z powyższym przedstawione analizy nie odpowiadają analizowanemu problemowi decyzyjnemu. Biorąc pod uwagę powyższe, analizy nie spełniają następujących wymagań:

§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia, § 5 ust. 2 pkt 1–6 Rozporządzenia, § 6 ust. 1 pkt 3–6 Rozporządzenia.

Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych tak, aby odpowiadały wnioskowanemu rozszerzeniu wskazania refundacyjnego, aktualnie obowiązującym danym kosztowym i populacyjnym i zachowały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, a także charakterystyki populacji i komparatorów.

• Ponadto uwzględniony mechanizm podziału ryzyka w analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet jest niezgodny z propozycją RSS dołączoną w postaci załącznika do wniosku. Proszę o skorygowanie analiz zgodnie z zaproponowanym instrumentem podziału ryzyka dołączonym do wniosku

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W odpowiedzi na powyższe należy zaznaczyć, że zaktualizowany komplet analiz dotyczących wnioskowanego wskazania został przekazany Agencji dnia 31 października 2023 r.

W odniesieniu do uwag dotyczących aktualności przedstawionej dokumentacji (punkt II. 1. Pisma):

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

Wyjaśnienie: Analizy zawierają nieaktualne na dzień złożenia wniosku (22 września 2023 r.) dane. Jako daty aktualizacji przedłożonych analiz wskazano 6 lipca 2022 r. (AKL, AR, APD) oraz 8 lipca 2022 r. (AE, BIA). Całość analiz powinna ulec aktualizacji, uwzględniając m.in.:

- APD: nie uwzględniono wytycznych klinicznych PTD 20231, ADA 20232, ADA/EASD 20233, USAACP 2017/2018 i SIGN 2017 oraz rekomendacji refundacyjnych m.in. Zorginstituut Nederland⁴ oraz PHARMAC⁵;

- AKL: nie uwzględniono m.in. metaanalizy Ghosal 2023, Tian 2022. Przegląd należy zaktualizować w zakresie badań pierwotnych, wtórnych (w tym przeglądy dotyczące porównania floczyn) oraz badań skuteczności praktycznej;

- AE, BIA, AR: uwzględniono nieaktualne dane GUS, tablice trwania życia (dostępne są dane za lata 1990-2022), obwieszczenie MZ (z 1 lipca 2022 r.), dane DGL, dane sprzedażowe oraz nieaktualny Raport Refundacyjny. Aktualizacji wymaga również przegląd analiz ekonomicznych.

Uwzględniono również nieaktualny próg użyteczności kosztowej (166 758 PLN/QALY). Nowa wysokość progu na dzień 28.10.2022 r. wynosi 175 926 PLN/QALY. Ponadto zgodnie z informacją na stronie GUS nowe obwieszczenie Prezesa GUS w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019-2021 zostanie opublikowane w dniu 30.10.2023 r. (<https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/11,2023,kategoria.html>). Tym samym zmieni się wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

W związku z tym zwracam się z prośbą o aktualizację analiz, uzupełnienie brakujących danych oraz uwzględnienie progu użyteczności kosztowej aktualnego na dzień przekazania uzupełnień.

Co więcej należy zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie obejmuje rozszerzenie obecnie refundowanego wskazania tj. populacja pacjentów po jednym doustnym leku przeciwcukrzycowym z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym, jak również populacja pacjentów po dwóch doustnych lekach przeciwcukrzycowym z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą z HbA1c $\geq 7,5\%$. Zgodnie z informacjami zawartymi w wytycznych PTD 2023 kontrola cukrzycy powinna obejmować dążenie do uzyskania HbA1c na poziomie $\leq 7\%$. Biorąc pod uwagę powyższe, włączone dowody (tj. badania kliniczne, wytyczne kliniczne, wytyczne refundacyjne czy też informacje dot. refundacji w innych krajach) powinny odnosić się do populacji pacjentów objętych wnioskowanym wskazaniem (z wyłączeniem już refundowanego wskazania) tj. populacji pacjentów po jednym doustnym leku przeciwcukrzycowym z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym, jak również w populacji pacjentów po dwóch doustnych lekach przeciwcukrzycowym z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą z HbA1c $\geq 7,0\% < 7,5\%$ z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym. Proszę o zaktualizowanie załączonych analiz tak, aby możliwie wyszczególniały informacje dot. wnioskowanego wskazania.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Komplet analiz dotyczących wnioskowanego wskazania został przekazany Agencji dnia 31 października 2023 r., a we wspomnianych dokumentach odnoszono się do wnioskowanego wskazania tj. populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych uprzednio jednym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą (rozumianym jako 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 wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

W odniesieniu do fragmentu odnoszącego się do APD (*APD: nie uwzględniono wytycznych klinicznych PTD 2023, ADA 2023, ADA/EASD 2023, USAACP 2017/2018 i SIGN 2017 oraz rekomendacji refundacyjnych m.in. Zorginstituut Nederland oraz PHARMAC*) należy wskazać, że złożone analizy zawierają opis wytycznych klinicznych dotyczących terapii cukrzycy typu 2, odnalezionych w wyniku przeglądu internetowych portali medycznych oraz stron związków i stowarzyszeń medycznych z terenu Europy i Ameryki Północnej opublikowane w latach 2020-2023. Ograniczenie to wprowadzono celem opisu wyłącznie najnowszych zaleceń/rekomendacji, odzwierciedlających aktualną praktykę kliniczną, w tym algorytmy leczenia z zastosowaniem nowszych terapeutyków (inhibitorów SGLT-2, agonistów receptora GLP-1, inhibitorów DPP-4), jak również nowych zaleceń odnoszących się do populacji chorych z ryzykiem sercowo naczyniowym, wynikających z przeprowadzonych w ostatnich latach badań. Z uwagi na zastosowane ograniczenie czasowe, nie było możliwe uwzględnienie wytycznych *USAACP 2017/2018 i SIGN 2017*, jednak wydaje się, że nie stanowią one w chwili obecnej właściwego punktu odniesienia dla polskiej praktyki klinicznej (m.in. biorąc pod uwagę publikację nowych wytycznych polskich *PTD 2023*). Przedłożone APD zawiera opis wskazanych w piśmie wytycznych tj. zaleceń *PTD 2023, ADA 2023 i ADA/EASD 2023*.

Opis rekomendacji refundacyjnych wskazanych w piśmie zamieszczono poniżej.

Holenderski *Zorginstituut Nederland* (Narodowy Instytut Opieki Zdrowotnej) wydał pozytywną rekomendację refundacyjną dla rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla inhibitorów SGLT-2, w tym empagliflozyny o stosowanie w leczeniu dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 o bardzo wysokim ryzyku choroby układu krążenia tj.: z ustaloną chorobą układu krążenia i/lub przewlekłym uszkodzeniem nerek z eGFR 30-59 ml/min/1,73 m² z umiarkowaną zwiększoną albuminurią (ACR > 3 mg/mmol/l) lub z eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² ze znacznie zwiększoną albuminurią (ACR > 30 mg/mmol). W swojej rekomendacji Narodowy Instytut Opieki Zdrowotnej podkreślił, że dla inhibitorów SGLT2 (empagliflozyny, dapagliflozyny i kanagliflozyny) wykazano terapeutyczną wartość dodaną w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 i bardzo wysokim ryzykiem chorób układu krążenia. Stanowią one zatem część uznanej naukowo praktyki medycznej. Oszacowany wpływ na budżet rozszerzenia refundacji inhibitorów SGLT-2 mieścił się w zakresie 3-11,9 milionów euro. Pomimo, iż analiza efektywności kosztowej została określona jako niewystarczająco przejrzysta w wielu punktach, Narodowy Instytut Opieki Zdrowotnej stwierdził, że ma wystarczającą jakość metodologiczną. Oszacowane przez Wnioskodawców wartości ICER wyniosły 3 304 euro/QALY. Narodowy Instytut Opieki Zdrowotnej stwierdził, że inhibitory SGLT-2 przy wartości referencyjnej 50 000 euro/QALY są opłacalne w porównaniu ze standardowym leczeniem (*ZN 2021*).

Nowozelandzki PHARMAC poinformował o rozszerzeniu refundacji empagliflozyny o chorych na cukrzycę typu 2, którzy spełniając co najmniej jeden z warunków:

- pacjent jest Maorysem lub przynależy do jakiegokolwiek grupy etnicznej z Pacyfiku lub u pacjenta występowała wcześniej choroba układu krążenia lub równoważne ryzyko (def. jako: przebyte zdarzenie sercowo-naczyniowe [tj. dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, przezskórna interwencja wieńcowa, pomostowanie aortalno-wieńcowe, przemijający napad niedokrwienności, udar niedokrwienności mózgu, choroba naczyń obwodowych], zastoinowa niewydolność serca lub rodzinna hipercholesterolemia) lub
- według zatwierdzonego kalkulatora oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjenta bezwzględne 5-letnie ryzyko choroby sercowo-naczyniowej wynosi $\geq 15\%$ lub
- u pacjenta występuje wysokie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych w ciągu całego życia ze względu na zdiagnozowaną cukrzycę typu 2 w dzieciństwie lub w młodym wieku dorosłym lub pacjent ma cukrzycową chorobę nerek (def. jako: utrzymująca się albuminuria [stosunek albumina:kreatynina ≥ 3 mg/mmol, w co najmniej dwóch z trzech pomiarach w okresie 3–6 miesięcy] i/lub eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² w przypadku cukrzycy, bez stwierdzenia przyczyny alternatywnej) oraz
- docelowa wartość HbA1c (≤ 53 mmol/mol) nie została osiągnięta pomimo regularnego stosowania co najmniej jednego leku obniżającego stężenie glukozy we krwi (np. metforminy, wildagliptyny lub insuliny) przez co najmniej 3 miesiące oraz
- leczenie empagliflozyną nie będzie stosowane w skojarzeniu z finansowanym agonistą GLP-1 (PHARMAC 2021).

ADA 2023	American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2023. Diabetes Care. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S1-S291. Dostępne on-line pod adresem: https://diabetesjournals.org/care/issue/46/Supplement_1
ADA/EASD 2023	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.
PHARMAC 2021	PHARMAC. Decision to fund two new medicines for type 2 diabetes - Amended with Q&A. 29 January 2021. Dostępne on-line pod adresem: https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/decision-to-fund-two-new-medicines-for-type-2-diabetes/
PTD 2023	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2023. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Dostępne on-line pod adresem: https://ptdiab.pl/zalecenia-ptd/zalecenia-aktywni-czlonkowie-2023
ZN 2021	Dostępne on-line pod adresem: https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2021/06/22/gvs-advice-sgl-2-inhibitors

Odn. uwagi „nie uwzględniono m.in. metaanalizy Ghosal 2023, Tian 2022. Przegląd należy zaktualizować w zakresie badań pierwotnych, wtórnych (w tym przeglądy dotyczące porównania flozyn) oraz badań skuteczności praktycznej”

Obydwa przeglądy były analizowane w pełnym tekście pod kątem włączenia do opisu badań wtórnych, jednak obydwa zostały wykluczone z uwagi na to, że nie wyróżniono w nich wyników dla leczenia empagliflozyną 10 mg

- *Ghosal 2023* - brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w ramach której porównywano inhibitory SGLT-2 w zakresie zmniejszenia ryzyka

sercowo-naczyniowego zgonu; oceniano osobno empagliflozynę, ale niezależnie od stosowanej dawki - nie wyróżniono leczenia empagliflozyną 10 mg

- Tian 2022 - Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający wpływ inhibitorów SGLT-2 na sercowo-naczyniowe i nerkowe punkty końcowe u chorych na T2DM; w przeglądzie, oprócz porównania grup leków, przedstawiono wyniki porównania poszczególnych leków pomiędzy ze sobą, nie podano jednak oddzielnych wyników dla EMPA w dawce 10 mg

Odnosnie uwagi dotyczącej progu opłacalności, w zaktualizowanej wersji analiz uwzględniono próg opłacalności obowiązujący na dzień złożenia wniosku (175 926 zł). Od dnia 30 października 2023 r., nowy próg opłacalności wynosi 190 380 zł. Ceny progowe w analizie podstawowej przy ww. progu są wyższe o 8% względem cen progowych przedstawionych w zaktualizowanej AE i wynoszą (zob. Tabela poniżej):

Tabela. Wyniki analizy progowej dla opakowania Jardiance® 28 tab. a 10 mg w analizie kosztów-
użyteczności (CUA) – analiza podstawowa, próg opłacalności obowiązujący od 30.10.2023
(190 380 zł).

Perspektywa / Wariant	Prognoza CZN Jardiance [zł]	
	Wariant z uwzględnieniem RSS	Wariant bez uwzględnienia RSS
Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P)	██████████	1 200,53
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)	██████████	2 533,74

W odniesieniu do uwagi dotyczącej analizy klinicznej (punkt III. 2. Pisma):

AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: w analizie problemu decyzyjnego wskazano, że „komparatorem dla nowej, rozszerzającej populacji refundacyjnej będzie standardowe leczenie przeciwcukrzycowe, ustalone dla każdego pacjenta w sposób zindywidualizowany, obejmujące doustne leki przeciwcukrzycowe (OADs) oraz insuliny stosowane w monoterapii lub skojarzeniu, w tym w szczególności leki refundowane w tej populacji, tj. metformina, pochodne sulfonilomocznika oraz insuliny i analogi insuliny. Należy zaznaczyć, że refundacją w tej populacji nie są objęte inne inhibitory SGLT-2 oraz agoniści receptora GLP-1”. Należy zauważyć, że obecnie wśród leków refundowanych dostępne są zarówno inhibitory SGLT-2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna), jak i agoniści receptora GLP-1 (dulaglutyd, semaglutyd). Z uwagi na datę aktualizacji przedłożonych analiz, nie odpowiadają one w pełni aktualnej sytuacji klinicznej i refundacyjnej w Polsce. Biorąc pod uwagę dotychczasową praktykę MZ w zakresie ujednoczania wskazań dla floczyn, zasadnym jest również przeprowadzenie porównań empagliflozyny względem dapagliflozyny i kanagliflozyny.

Ponadto należy wskazać, iż zgodnie z wytycznymi PTD z 2023 r. w przypadku nieskuteczności terapii w modelu jedno lub dwulekowym z metforminą i/lub innym lekiem/lekami, zaleca się dołączenie w pierwszej kolejności agonisty receptora GLP-1, inhibitora SGLT2, a następnie dodanie jednego i następnie drugiego leku z klasy, która nie była dotychczas stosowana: metforminy, pochodnych sulfonilomocznika, inhibitora DPP-4, lub agonisty PPAR- γ , agonisty receptora GLP-1 lub inhibitora SGLT2. Możliwe jest także dołączenie insuliny bazowej.

Wydaje się zatem, że dodanie empagliflozyny do nieskutecznej monoterapii powinno zostać porównane z dodaniem jednego z aktualnie refundowanych leków przeciwcukrzycowych, np. w schemacie empagliflozyna + metformina vs. sulfonilomocznik + metformina, a następnie schemat metformina + pochodna sulfonilomocznika + insulina. Ponadto, biorąc pod uwagę zindywidualizowane podejście do pacjenta, wytyczne nie wykluczają również zastosowania leków z grupy DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna) w schematach dwui wielolekowych we wnioskowanej populacji (np. pacjentów z dużym ryzykiem hipoglikemii).

Dodatkowo należy podkreślić, że w ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca uwzględnił dodanie empagliflozyny do wcześniejszego leczenia składającego się m.in. z metforminy, sulfonilomocznika, glitazonu, akarbozy, DPP-4, GLP-1 oraz insuliny. Tym samym analizy powinny zostać uzupełnione w zakresie wskazanych terapii opcjonalnych. Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych tak, aby zachowywały spójność w zakresie wybranych komparatorów

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia na dzień 1 września 2023 r. w Polsce finansowaniem objęte są inhibitory α -glukozydazy (akarboza), pochodne sulfonilomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd), pochodne biguanidu (metformina), inhibitory SGLT-2 (empagliflozyna, dapagliflozyna, kanagliflozyna), agoniści GLP-1 (dulaglutyd, semaglutyd), inhibitory DPP-4 (sitagliptyna; wildagliptyna), glukagon i insuliny.

Analizując wnioskowane wskazanie refundacyjne dla empagliflozyny widocznym jest, że nie nastąpi zmiana zapisów odnośnie definicji bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast nastąpi rozszerzenie obecnej populacji refundacyjnej o chorych stosujących tylko jeden lek przeciwcukrzycowy oraz o chorych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą – HbA1c w zakresie ≥ 7 do $< 7,5\%$. Komparatorem dla nowej, rozszerzającej populacji refundacyjnej będzie więc standardowe leczenie przeciwcukrzycowe, ustalone dla każdego pacjenta w sposób zindywidualizowany (co jest zgodne z zasadami leczenia opisanymi w aktualnych wytycznych praktyki klinicznej, w tym PTD 2023). Leczenie to obejmuje doustne leki przeciwcukrzycowe (OADs) oraz insuliny stosowane w monoterapii lub skojarzeniu, w tym w szczególności leki refundowane w tej populacji, tj. metformina, pochodne sulfonilomocznika oraz insuliny i analogi insuliny.

Odnosząc się do braku porównania z innymi flozynami należy wskazać, że pozostałe inhibitory SGLT-2 są obecnie refundowane w populacji tożsamej z obecną populacją refundacyjną dla empagliflozyny, a więc nie są stosowane powszechnie, w ramach leczenia finansowanego ze środków publicznych u chorych stanowiących nową wnioskowaną populację refundacyjną dla empagliflozyny. Należy przy tym podkreślić, że zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. i informacjami dodatkowymi do niego (dokument "72_Obwieszczenie_-_podsumowanie_i_nowości): 31 października 2023 r. upłynął termin obowiązywania decyzji o objęciu refundacją i ustaleniu ceny dla dwóch z trzech refundowanych aktualnie leków z grupy flozyn tj. dapagliflozyny i kanagliflozyny. W związku z brakiem

wniosków o kontynuację refundacji dla leku Forxiga oraz niespełnieniem warunków określonych przepisami art. 13 ust. 2 1 ustawy z 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., dalej jako ustawa o refundacji) wniosku o kontynuację refundacji leku Invokana Minister Zdrowia nie ma prawnych możliwości kontynuowania refundacji tych leków od 1 listopada 2023 r. W związku z powyższym jedyną aktualnie objętą refundacją w warunkach polskich flozyną pozostaje empagliflozyna.

Należy zauważyć, że refundowane preparaty agonistów receptora GLP-1 – dulaglutyd i semaglutyd, są udostępniane chorym na innych niż wnioskowane dla empagliflozyny warunkach, przy czym częściowo odpowiadających obecnej populacji refundacyjnej dla empagliflozyny tj. u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c $\geq 7,5$ %, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz 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 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu. Z tego względu należy uznać, że preparaty agonistów receptora GLP-1 stosowane zgodnie z ich zakresem wskazania refundacyjnego nie stanowią komparatora dla nowej rozszerzającej populacji, w której planowane jest objęcie refundacją empagliflozyny.

Jak zaznaczono w APD, refundacją w warunkach polskich objęte są także inhibitory DPP-4, jednak warunki ich finansowania zakładają ich zastosowanie w skojarzeniu z metforminą, u chorych u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c $> 7\%$ (przez co najmniej 3 miesiące). Należy jednak podkreślić, że zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej leki z tej grupy nie są wskazywane jako opcje preferowane u chorych, dla których celem leczenia pozostaje zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego (ADA 2023, AACE 2023), nie stanowią więc one terapii pierwszego wyboru w rozpatrywanej nowej populacji, w której planowane jest objęcie refundacją empagliflozyny. Biorąc jednak pod uwagę szeroko definiowany SoC obejmujący doustne leki przeciwcukrzycowe można wśród nich wskazać także inhibitory DPP-4, które zresztą były stosowane także w badaniu EMPA-REG OUTCOME u ponad 10% uczestników.

Odnosząc się do różnic w opisie komparatorów w analizie problem decyzyjnego i analizie wpływu na budżet należy podkreślić, że w każdej z analiz wskazano, że komparatorem standardowe leczenie przeciwcukrzycowe, ustalone dla każdego pacjenta w sposób zindywidualizowany, do którego dodawana jest empagliflozyna. W przypadku tak sformułowanego komparatora należy więc mieć na uwadze, że szeroko pojęta indywidualizacja leczenia oraz mnogość schematów leczenia z niej wynikających powoduje, że w analizach stosowane są pewne uproszczenia (np. uogólnienia w zakresie sposobu wyróżniania schematów lekowych) lub wyróżnienie w analizach wpływu na budżet dodatkowych leków w porównaniu do analizy klinicznej (co może wynikać z dostępności dodatkowych danych).

W odniesieniu do uwagi dotyczącej analizy klinicznej (punkt III. 3. Pisma):

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera opisu procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji

oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu (§ 4 ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie przedstawiono nieaktualny wzór diagramu PRISMA, aktualny można znaleźć na stronie: <http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram>.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Odnosząc się do stwierdzenia, że w przedłożonej AKL proces selekcji badań zaprezentowano na nieaktualnym diagramie PRISMA, zaznaczyć trzeba, że w obowiązujących wytycznych oceny technologii medycznych AOTMiT podstawowymi bazami zalecanymi do poszukiwania badań pierwotnych są: MEDLINE, EMBASE i Biblioteka Cochrane. Wspomniany dokument wskazuje też, że konieczne jest uzupełnienie baz informacji medycznych poprzez skorzystanie z innych źródeł, w tym „odniesień bibliograficznych zawartych w publikacjach dotyczących oceny efektywności klinicznej oraz praktycznej” i „rejestrów badań klinicznych (co najmniej 2 rejestry; wymagane jest przeszukanie rejestru *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*) w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych”. Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych wskazują przy tym, że inne źródła danych, w tym tzw. „szarą literaturę”, w ramach wykonywania przeglądu systematycznego „należy rozważyć”. We wspomnianej AKL jako źródła danych pierwotnych wybrano MEDLINE przez PubMed, EmBase przez Elsevier oraz The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), a także zaznaczono, że korzystano z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych oraz dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych *clinicaltrials.gov* i *clinicaltrialsregister.eu*. Nie zdecydowano się na przegląd „szarej literatury”, a więc zgodnie z danymi ze strony www.guides.lib.unc.edu/prisma zasadnym diagramem PRISMA 2020 jest jego wersja V1, a nie wersja V2, która obejmuje poza bazami danych i rejestrami, także „szarą literaturę”. Można więc uznać, że w przedłożonej AKL przedstawiono poprawny diagram procesu selekcji badań, a szczegółowy opis wyszukiwania danych we wspomnianych rejestrach prób klinicznych znajduje się na str. 180-183.

W odniesieniu do uwagi dotyczącej analizy klinicznej (punkt III. 4. Pisma):

AKL nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych (§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie przeprowadzono wyszukiwania i analizy badań rzeczywistej praktyki klinicznej. Zgodnie z wytycznymi HTA 2016 (...) w każdym przypadku należy poszukiwać danych na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej rozpatrywanej technologii medycznej.

Z tego względu proszę o przeprowadzenie aktualizacji przeglądu systematycznego w zakresie efektywności praktycznej.

Ponadto, biorąc pod uwagę analizowany problem decyzyjny, przeprowadzony przegląd systematyczny powinien odnosić się również bezpośrednio do populacji wyodrębnionej poprzez proponowane rozszerzenie wskazania tj. stosowanie EMPA po jednym doustnym leku przeciwcukrzycowym z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą (bez ograniczenia progowej wartości HbA1c) z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Proszę o uzupełnienie analizy w kontekście wskazanej subpopulacji

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W kryteriach PICOS przeglądu systematycznego zaznaczono, że włączano nie tylko badania RCT, ale także badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, post-marketingowe lub rejestry chorych. Nie odnaleziono natomiast badań rzeczywistej praktyki klinicznej, spełniających pozostałe kryteria dotyczące populacji docelowej i punktów końcowych.

Kryteria PICOS dostosowano do nowej, rozszerzającej populacji refundacyjnej w komplecie analiz przekazanych w dniu 31 października 2023 r.

W odniesieniu do uwagi dotyczącej analizy ekonomicznej (punkt IV. 5. Pisma):

Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Należy wskazać, iż zgodnie z Obwieszczeniem MZ na dzień 1 września 2023 r. empagliflozyna została włączona na listę leków dostępnych bezpłatnie w populacji pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Z uwagi na powyższe w ramach analizy podstawowej AE i BIA proszę o uwzględnienie założenia, w którym lek Jardiance będzie dostępny bezpłatnie dla pacjentów w wieku 65+ i starszych w ocenianym wskazaniu.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W zaktualizowanych wersjach analiz: ekonomicznej i BIA, uwzględniono obecność inhibitorów SGLT2 (Jardiance, Forxiga, Invokana) w wykazie D2, tj. dostępność bezpłatnie dla świadczeniobiorców powyżej 65 roku życia.

W odniesieniu do uwagi dotyczącej analizy ekonomicznej (punkt IV. 6. Pisma):

Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

a) W analizie ekonomicznej znajduje się odwołanie do zapisów projektu programu lekowego, natomiast wniosek dotyczy refundacji aptecznej.

b) Nie odniesiono się do wpływu przyjętych parametrów demograficznych (odsetek populacji z Afryki – 4%, Azji – 19/20%, Ameryki Łacińskiej – 15%) na wyniki analizy. Ponadto nie testowano ich w analizie wrażliwości.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Omyłka wskazana w pkt. a) została skorygowana w zaktualizowanej wersji analizy.

Wyniki analizy w subpopulacji europejskiej są zbliżone do uzyskanych w analizie podstawowej (ICUR z perspektywy wspólnej z RSS = 11 842 zł w kohorcie europejskiej vs 11 029 zł w populacji ITT badania EMPA-REG OUTCOME)

W odniesieniu do uwagi dotyczącej analizy ekonomicznej (punkt IV. 7. Pisma):

Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Załączone arkusze kalkulacyjne raportują błąd uniemożliwiający korzystanie z makr, a więc korzystanie z modelu. W celu poprawnej weryfikacji modelu konieczna jest aktualizacja pliku zgodnie z wymaganiami systemu 64-bitowego.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Raportowany błąd, pojawiający się po uruchomieniu probabilistycznej analizy wrażliwości w 64-bitowej wersji pakietu Office, został usunięty w zaktualizowanej wersji elektronicznej modelu.

W odniesieniu do uwagi dotyczącej analizy ekonomicznej (punkt IV. 8. Pisma):

Analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2 (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy klinicznej przedstawiono badanie EMPA-REG OUTCOME, w którym porównywano skuteczność kliniczną EMPA + SoC względem PLC+SoC. Biorąc pod uwagę, iż porównanie w powyższym badaniu przeprowadzono z komparatorem zbiorczym uwzględniającym różne terapie, trudno ocenić czy stosowane schematy oraz ich dawkowanie w ramieniu placebo stanowiły optymalną refundowaną terapię. W związku z tym, w opinii analityków Agencji należy przedstawić oszacowania cen wynikających z art. 13 ustawy o refundacji.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Komparatorem dla leku Jardiance, stosowanego jako terapia dodana do szeroko rozumianej terapii standardowej jest ta sama terapia standardowa bez dodania Jardiance, zgodnie z badaniem rejestracyjnym EMPA-REG OUTCOME. Jest to badanie wysokiej jakości badanie RCT dowodzące

wyższości empagliflozyny nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w rozważanym wskazaniu w Polsce – w badaniu tym porównywano ten lek z placebo, ale dodanym właśnie do leczenia standardowego, które obejmowało leki przeciwcukrzycowe i insuliny stosowane w wielu różnych schematach, dobranych odpowiednio dla danego chorego i modyfikowanych (rozszerzanych) w razie konieczności w czasie trwania badania. Zgodnie z protokołem leczenie eksperymentalne (czyli dodanie empagliflozyny) było prowadzone w sposób zaślepiony, lekarz prowadzący nie wiedział co dodatkowo chory otrzymuje, zatem prowadził i modyfikował SoC zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej obowiązującymi w danym regionie, dostosowując do stanu klinicznego pacjenta i kontroli cukrzycy. Tak prowadzone leczenie odzwierciedla rzeczywistą zróżnicowaną praktykę kliniczną i uwzględnienie takiego postępowania w grupie kontrolnej dostarcza bardziej wiarygodnych danych porównawczych niż badanie RCT z ustalonym jednym komparatorem ze sztywnym sposobem dawkowania. Ponadto sugerowane przez Agencję wątpliwości czy SoC był prowadzony w sposób optymalny powinny zatem hipotetycznie dotyczyć obu ramion badania, skoro wprowadzono zaślepienie, nie tylko ramienia kontrolnego. Dlatego powyższa uwaga Agencji nie znajduje uzasadnienia i należy uznać, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

W odniesieniu do uwagi dotyczącej analizy ekonomicznej (punkt IV. 9. Pisma):

Analiza wrażliwości AE nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie opisano warianty uwzględniające wszystkie leki stosowane w leczeniu cukrzycy w badaniu EMPA-REG OUTCOME (wariant 1) i leki stosowane w leczeniu cukrzycy w badaniu EMPA-REG OUTCOME objęte refundacją w Polsce (wariant 2). Zgodnie z opisem zamieszczonym w pliku Word wariant 2 obejmuje część leków z wariantu 1. W pliku Excel niezależnie od wybranego wariantu koszty są identyczne. Proszę o wyjaśnienie, dlaczego sumaryczne koszty różnej liczby leków nie różnią się lub o korektę oszacowań w modelu.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Koszty STD w wariantach 1 i 2 są identyczne wyłącznie w analizie z perspektywy płatnika publicznego, co jest spodziewanym wynikiem w sytuacji gdy koszt leków nierefundowanych jest zerowy z ww. perspektywy. W analizie z perspektywy wspólnej, koszty farmakoterapii są różne w obu wariantach AW.

W odniesieniu do uwagi dotyczącej analizy ekonomicznej (punkt IV. 10. Pisma):

Analiza wrażliwości AE nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie podstawowej przyjęto wyjściową wartość użyteczności stanu zdrowia chorych z cukrzycą na podstawie badania Clarke 2002. Natomiast w analizie wrażliwości testowano wariant, w którym wyjściową wartość użyteczności stanu zdrowia chorych z cukrzycą przyjęto na podstawie polskiego badania Golicki 2015. Proszę o przedstawienie uzasadnienia, dlaczego nie wykorzystano dostępnych polskich danych w analizie podstawowej.

Ponadto należy wskazać, iż dostępna jest aktualizacja polskich danych - Golicki 2019..

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Użyteczność pacjentów w modelu obliczano jako użyteczność bazową (wyjściową), pomniejszoną o utratę użyteczności w przypadku występowania poszczególnych powikłań cukrzycy w danym cyklu modelu. Użyteczność wyjściowa w modelu reprezentuje zatem hipotetyczną użyteczność chorego bez powikłań. Tymczasem użyteczność chorych na cukrzycę w Polsce, raportowana w badaniu Golicki 2015, oznaczała średnią użyteczność chorego z obecnością lub bez obecności powikłań cukrzycy. Przyjęcie ww. źródła jako użyteczności bazowej (bez powikłań) prowadziło do podwójnego naliczania utraty użyteczności związanej z powikłaniami; w związku z powyższym, badanie Golicki 2015 uwzględniono jedynie w analizie wrażliwości.

Należy zauważyć, że wykorzystana w analizie podstawowej wartość 0,785 z badania Clarke 2002 jest pozbawiona ww. ograniczeń, gdyż zgodnie z treścią publikacji oznacza średnią wartość użyteczności pacjentów u których nie wystąpiło żadne z uwzględnionych w badaniu powikłań związanych z cukrzycą (Clarke 2002). Źródło to jest standardowo wykorzystywane w modelach ekonomicznych w cukrzycy dla stanu cukrzycy bez powikłań (tj. wartości bazowej, o którą pomniejszana jest użyteczność po wystąpieniu powikłań w modelu); w szczególności, przyjęta wartość jest rekomendowana do stosowania w analizach farmakoekonomicznych w cukrzycy przez autorów zidentyfikowanego przeglądu systematycznego użyteczności (Beaudet 2014).

W odniesieniu do uwagi dotyczącej analizy wpływu na budżet (punkt V. 11. Pisma):

W ramach oszacowania rocznej liczebności każdej z wymaganych populacji (tj. populacji obecnie stosującej lek, populacji z wniosku, jak również populacji stosującej lek w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji) nie zastosowano najnowszych danych na dzień złożenia wniosku, co powoduje zaniżenie oszacowanej wielkości populacji. Z tego względu niespełnione są następujące punkty: § 6 ust. 1 pkt 1 lit a-c oraz § 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia.

Wyjaśnienie: Przeprowadzone oszacowania są aktualne na dzień zakończenia prac nad analizami HTA. W chwili obecnej (a także na dzień złożenia wniosku) dostępne są bardziej aktualne dane (m.in. dane DGL, Obwieszczenie MZ, dane sprzedażowe). Proszę o zaktualizowanie przeprowadzonych oszacowań z zastosowaniem najbardziej aktualnych danych w zakresie populacji pacjentów z cukrzycą typu 2.

Ponadto w BIA z oszacowań populacji wykluczono populację pacjentów z HbA1c > 7% oraz ≤8%, dla której lek jest obecnie refundowany. Należy wskazać, iż obecnie lek Jardiance refundowany jest u pacjentów z HbA1c na poziomie ≥7,5%. Z tego względu powyższe założenie wymaga korekty w sposób, który odzwierciedli obecne warunki refundacyjne.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W zaktualizowanej wersji analizy uwzględniono obecne wskazanie refundacyjne (obowiązujące od listopada 2022 r.) oraz zaktualizowano oszacowanie liczebności populacji docelowej o nowy horyzont analizy.

W odniesieniu do uwagi dotyczącej analizy wpływu na budżet (punkt V. 12. Pisma):

BIA nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wnioskodawca w wariantcie podstawowym przyjął podział rynku inhibitorów SGLT-2 na 3 flozyny. Z uwagi na fakt, iż aktualnie żadna z flozyn nie jest refundowana w ramach analizowanego wskazania proszę o przeprowadzenie oszacowań w ramach wariantu dodatkowego, w którym lek Jardiance przejmie 100% udziału rynku inhibitorów SGLT-2.

Ponadto w oszacowaniach należy uwzględnić bezpłatny dostęp do empagliflozyny w ramach wykazu 65+.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Wariant analizy zakładający przejście przez Jardiance 100% rynku flozyn był testowany w ramach analizy wrażliwości. Wariant ten uwzględniono również w zaktualizowanej wersji analizy BIA (wariant „III. Bez jednoczesnego rozszerzenia wskazań dla innych flozyn (DAPA, CANA)”). W zaktualizowanej wersji analizy uwzględniono ponadto obecność inhibitorów SGLT2 (Jardiance, Forxiga, Invokana) w wykazie D2, tj. dostępność bezpłatnie dla świadczeniobiorców powyżej 65 roku życia.

W odniesieniu do uwagi dotyczącej analizy wpływu na budżet (punkt V. 13. Pisma):

Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§ 6 ust. 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wnioskodawca założył, iż w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji lek Jardiance będzie refundowany od 2023 r. Niemniej z uwagi na czas procedowania niniejszego wniosku jako I rok refundacji należałoby przyjąć najwcześniej 2024 r. Proszę o uwzględnienie powyższej uwagi również w zakresie oszacowania populacji pacjentów (uwzględnienie ekstrapolacja danych NFZ), jak również w zakresie kosztów (najaktualniejsze dane kosztowe).

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W zaktualizowanej wersji analizy uwzględniono horyzont czasowy obejmujący lata 2024-2025, tj. zakładając rozszerzenie wskazań wnioskowanej technologii od 1 stycznia 2024 r.

W odniesieniu do uwagi dotyczącej analizy racjonalizacyjnej (punkt VI. 14. Pisma):

AR nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1 (§ 7 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie racjonalizacyjnej zaproponowano rozwiązanie polegające na zmianach na liście 75+ zgodnie z danymi za rok 2021. Od dn. 1 września 2023 r., a więc przed złożeniem wniosku, obowiązuje lista 65+. Analiza jest nieaktualna w tym zakresie (patrz punkt II), w związku z czym proszę o uwzględnienie aktualnej sytuacji refundacyjnej.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W związku z faktem, że proponowane rozwiązanie racjonalizacyjne utraciło rację bytu wskutek usunięcia wykazu 75+, w zaktualizowanej wersji analizy przedstawiono nowe rozwiązanie uwzględniające aktualną sytuację refundacyjną.

W odniesieniu do uwagi dotyczącej wskazania źródeł danych (punkt VII. 15. Pisma):

Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt. 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie racjonalizacyjnej błędnie opisano źródło danych – Raport Refundacyjny jako komunikat DGL, ponadto podany link jest niepoprawny. Proszę o uzupełnienie prawidłowych danych i odnośników.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W związku z przedłożeniem nowej wersji analizy racjonalizacyjnej, powyższe uwagi są nieaktualne.