

**Załącznik nr 1.** Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r., przekazanych w piśmie Prezesa AOTMiT nr OT.423.0.11.2024.2.KO z dnia 25.10.2024 r.

**Ad. I. Uwagi do całości analiz:**

***Uwaga nr 1:** W związku z faktem, iż analizy HTA przedłożone w 2023 r. do oceny leku Jadiance dotyczyły wskazania bardzo zbliżonego do obecnego tj. cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym (...) aktualne analizy należy uzupełnić o podsumowanie wprowadzonych zmian i różnic uzyskanych względem poprzedniej oceny.*

*Ponadto, proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych tak, aby odpowiadały wnioskowanemu rozszerzeniu wskazania refundacyjnego tj. rozszerzenie obecnej populacji refundacyjnej o chorych stosujących tylko jeden lek przeciwcukrzycowy z HbA1c  $\geq 7\%$  oraz stosujących dwa lub więcej leki przeciwcukrzycowe z HbA1c  $\geq 7\%$  i  $< 7,5\%$ ) i zachowały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, a także charakterystyki populacji.*

*Należy również zauważyć, iż w dniu 30.10.2024 r. zostanie opublikowane obwieszczenie Prezesa GUS w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018-2022 i tym samym zmieni się wysokość progu opłacalności. Proszę o jego uwzględnienie w analizie ekonomicznej.*

Ze względu na specyfikę wnioskowanego wskazania w kontekście dostępnych dowodów klinicznych, zakres przedłożonych analiz zasadniczo pokrywa się z analizami ocenianymi przez AOTMiT w 2023 roku. Niemniej jednak analizy poddano aktualizacji obejmującej m.in. przegląd wytycznych klinicznych, przegląd systematyczny dowodów klinicznych, przegląd danych epidemiologicznych, przegląd opracowań ekonomicznych, czy zakres danych kosztowych. Trudno jest więc wyróżnić elementy raportu HTA, które uległy zmianie względem poprzednich jego wersji. W kontekście dostosowania analiz do wnioskowanego wskazania oraz ich aktualizacji (m.in. względem nowego progu opłacalności) odniesiono się dalej w kolejnych punktach.

**Ad. II. W odpowiedzi na uwagi dotyczące aktualności przedstawionej dokumentacji proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

***Uwaga nr 2:** 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 (§ 3 Rozporządzenia).*

*Analizy należy zaktualizować w następującym zakresie:*

- *APD: nie uwzględniono wytycznych klinicznych: ESC 20231, ADS 20232, RACG 2024 (zaktualizowany algorytm leczenia). Doprecyzowania wymaga również opis rekomendacji klinicznych i refundacyjnych poprzez zaznaczenie czy zalecenie/rekomendacja obejmuje wnioskowaną populację, tj. pacjentów z cukrzycą*

*typu 2 leczonych uprzednio jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – z HbA1c  $\geq$  7,0%.*

- *AKL: nie uwzględniono przeglądów Mouffokes 2024, Luo 2024 (publikacja przed datą złożenia wniosku) oraz Yankach 2024, Abdelhady 2024. W związku z powyższym, przegląd należy zaktualizować w zakresie badań wtórnych (w tym przeglądy dotyczące porównania flozyn np. Sinha 2024).*

*Dodatkowo proszę o zaktualizowanie oszacowań przeprowadzonych w analizach ekonomicznej i wpływu na budżet z zastosowaniem najbardziej aktualnych danych (m.in. dane DGL, Obwieszczenie MZ, dane sprzedażowe8).*

*Ponadto, ze względu na fakt, że proponowane rozszerzenie wskazania refundacyjnego obejmuje chorych z cukrzycą typu 2 stosujących jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą (HbA1c  $\geq$ 7%) oraz stosujących dwa lub więcej leki przeciwcukrzycowe z HbA1c  $\geq$ 7% i  $<$ 7,5% z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, proszę o zaktualizowanie załączonych analiz tak, aby możliwie wyszczególniały informacje dot. wnioskowanego wskazania, w tym badania kliniczne, dane wejściowe do modelu (odsetek pacjentów HbA1c  $\geq$ 7% stosujących jeden lek przeciwcukrzycowy etc.).*

Odpowiedź wnioskodawcy:

APD

W odniesieniu do uwag dotyczących nieuwzględnienia wskazanych dokumentów proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

- W dokumencie ESC 2023 opisano zalecenia dotyczące leczenia mającego na celu zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego niezależnie od uzyskania kontroli poziomu glukozy u chorych z cukrzycą i miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub bez miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej. Na jednym z diagramów wspomnianych wytycznych przedstawiono rekomendacje dotyczące leczenia hipoglikemizującego dla pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą miażdżycową sercowo-naczyniową (ASCVD), ukierunkowane na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego (CV) niezależnie od kontroli glikemii. W celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego niezależnie od kontroli glikemii zaleca się stosowanie inhibitorów SGLT2 [I] lub agonistów receptora GLP-1 (GLP-1 RA) [I] – leczenie to zaleca się niezależnie od wartości HbA1c oraz niezależnie od innych leków hipoglikemizujących stosowanych równocześnie. Ponadto, w celu uzyskania dodatkowej kontroli glikemii można zastosować: leki obniżające glikemię z potencjalnym działaniem sercowo-naczyniowym: metformina [IIa], pioglitazon [IIb] oraz leki obniżające glikemię o udowodnionym bezpieczeństwie sercowo-naczyniowym: inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, alogliptyna i linagliptyna), ertugliflozyna, pochodne sulfonilomocznika (glimepiryd i gliklazyd), insuliny ( insulina glargine oraz insulina degludec), agoniści GLP-1 (np. liksysenatyd, eksenatyd ER oraz semaglutyd podawany doustnie) lub leki obniżające glikemię bez oceny bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego obejmuje krótkodziałające insuliny i inne pochodne sulfonilomocznika, które nie przeszły pełnej oceny bezpieczeństwa w kontekście układu sercowo-naczyniowego.
- W odniesieniu do wytycznych ADS 2023 podane w piśmie źródło wytycznych odnosi się do zaleceń dotyczących wyłącznie wykorzystania HbA1c w diagnostyce cukrzycy, nie są to wytyczne dotyczące leczenia cukrzycy i z tego względu nie zostały uwzględnione w APD.
- Z kolei wytyczne RACG 2024 są to wytyczne australijskie a jak zaznaczono w APD opisane były zalecenia europejskiej i północnoamerykańskie.

<b>ESC 2023</b>	Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, Christodorescu RM, Crawford C, Di Angelantonio E, Eliasson B, Espinola-Klein C, Fauchier L, Halle M, Herrington WG, Kautzky-Willer A, Lambrinou E, Lesiak M, Lettino M, McGuire DK, Mullens W, Rocca B, Sattar N; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. <i>Eur Heart J.</i> 2023 Oct 14;44(39):4043-4140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192. Erratum in: <i>Eur Heart J.</i> 2023 Dec 21;44(48):5060. doi: 10.1093/eurheartj/ehad774. Erratum in: <i>Eur Heart J.</i> 2024 Feb 16;45(7):518. doi: 10.1093/eurheartj/ehad857.
<b>ADS 2023</b>	Australian Diabetes Society. Guidance concerning the use of glycated haemoglobin for the diagnosis of diabetes mellitus. Originally published in July 2015, and was updated in May 2023. Dostępne online pod adresem: <a href="https://www.diabetessociety.com.au/wp-content/uploads/2023/05/Guidance-concerning-the-use-of-glycated-haemoglobin-for-the-diagnosis-of-diabetes-mellitus-Final-May-2023.pdf">https://www.diabetessociety.com.au/wp-content/uploads/2023/05/Guidance-concerning-the-use-of-glycated-haemoglobin-for-the-diagnosis-of-diabetes-mellitus-Final-May-2023.pdf</a>
<b>RACG 2024</b>	Royal Australian College of General Practitioners. Management of type 2 diabetes: A handbook for general practice. 2020. Dostępne online pod adresem: <a href="https://www.racgp.org.au/getattachment/41fee8dc-7f97-4f87-9d90-b7af337af778/Management-of-type-2-diabetes-A-handbook-for-general-practice.aspx">https://www.racgp.org.au/getattachment/41fee8dc-7f97-4f87-9d90-b7af337af778/Management-of-type-2-diabetes-A-handbook-for-general-practice.aspx</a>

W odniesieniu do uwagi dotyczącej doprecyzowania opisu rekomendacji klinicznych i refundacyjnych poprzez zaznaczenie czy zalecenie/rekomendacja obejmuje wnioskowaną populację, tj. pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych uprzednio jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym, z HbA1c  $\geq 7,0\%$  proszę przyjąć następujące wyjaśnienie:

- Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne zalecają indywidualizację celów glikemicznych, przy czym w większości z nich zaleca się leczenie w celu osiągnięcia i utrzymania wartości docelowych HbA1c  $\leq 7\%$ . (jedynie najstarsze uwzględnione w opisie wytyczne *AACE/ACE 2020* zakładają cel HbA1c  $\leq 7,5\%$ ). Z tak sformułowanych zaleceń wynika przyjęty we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym zapis odnoszący się do leczenia chorych z HbA1c  $\geq 7,0\%$ , jako grupy u której należy prowadzić postępowania farmakologiczne. Ponadto wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, że leczeniem należy objąć grupę chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, a wytyczne *PTD 2024*, *ADA 2024*, *ADA/EASD 2022*, *ADA/EASD 2023*, *CDA 2020* wskazują, że w grupie tej należy zastosować inhibitory SGLT-2. Również pozostałe wytyczne wskazują, że terapia inhibitorami SGLT2 jest właściwa dla pacjentów z wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej jednak poruszają te zagadnienia w ograniczonym zakresie, wskazując, że może być zastosowana u chorych z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (*AACE/ACE 2020*) i/lub przewlekłą chorobą nerek (*ADA/KDIGO 2022*) lub u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (*NICE 2022*). Jednocześnie, z uwagi na szeroko rozumianą indywidualizację zaleceń postępowanie farmakoterapeutyczne w tych grupach chorych może być rozpoczynane zarówno od leczenia w monoterapii lub leczenia skojarzonego. Odnosząc się do powyższego należy przyjąć, że **odnalezione wytyczne praktyki klinicznej odnoszą się do rozważanej populacji docelowej, tj. pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych uprzednio jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym, z HbA1c  $\geq 7,0\%$ .**
- Opisane w APD wytyczne refundacyjne odnoszą się do sytuacji, gdy leczenie empagliflozyną rozważane jest jako terapii dodana (*add-on*) do innych leków obniżających stężenie glukozy w przypadku jego nieskuteczności, co w praktyce oznacza brak osiągnięcia wyznaczonych celów terapeutycznych w zakresie kontroli glikemii. Co prawda zapisy wnioskowanych wskazań refundacyjnych zwykle nie precyzują wartości HbA1c (z wyjątkiem *PHARMAC 2021*  $>53$  mmol/mol co odpowiada  $>7\%$  i *PBAC 2014*  $>7\%$ ), przy której należy rozpocząć leczenie empagliflozyną, ale należy mieć na uwadze obowiązujące zalecenia kliniczne, którymi należy kierować się w odniesieniu do wyznaczania celów glikemicznych. Wytyczne refundacyjne odnoszą się również do możliwości refundacji empagliflozyny w schematach dwulekowych

(CADTH 2016, HAS 2014, IQWiG 2016, NCPE 2014, NICE 2015, PHARMAC 2021, PBAC 2015, SMC 2014), jednak z uwagi na fakt, że większość rekomendacji była wydana stosunkowo dawno część wytycznych odnosi się m.in. do terapii empagliflozyną wyłącznie w skojarzeniu z metforminą (CADTH 2016, HAS 2014, NICE 2015, PBAC 2015, SMC 2014,) lub pochodną sulfonylomocznika (HAS 2020) lub insuliną (PBAC 2015), a rzadziej z innymi lekami przeciw cukrzycowymi (IQWiG 2016, PHARMAC 2021). Jednocześnie z uwagi na prowadzenie postępowań w tym okresie, gdy jeszcze nieznanymi były wyniki badań ukierunkowanych na populację z wysokim ryzykiem-sercowo naczyniowym zapis taki najczęściej nie pojawiał się w treści rozpatrywanych wskazań refundacyjnych (z wyjątkiem IQWiG 2016). Należy jednak mieć na uwadze, że nie oznacza to, że populacja taka nie była objęta takim wnioskami. Przeciwnie np. eksperci NICE wskazali w 2022 r., że prowadzenia odrębnego postępowania dotyczącego oceny zasadności refundacji empagliflozyny w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 i ryzykiem sercowo-naczyniowym jest niezasadne, podkreślając w uzasadnieniu, że populacja ta była już przedmiotem oceny w ramach poprzednich wniosków i że jest objęta leczeniem empagliflozyną (NICE 2022a). Fakt ten dobitnie wskazuje na to, że populacja pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym nie była wykluczona z postępowań refundacyjnych. Odnosząc się do powyższego należy przyjąć, że **odnalezione wytyczne refundacyjne odnoszą się do rozważanej populacji docelowej, tj. pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych uprzednio jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym, z HbA1c  $\geq 7,0\%$ .**

<b>AACE/ACE 2020</b>	Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bush MA, DeFronzo RA, Garber JR, Garvey WT, Hirsch IB, Jellinger PS, McGill JB, Mechanick JI, Perreault L, Rosenblit PD, Samson S, Umpierrez GE. CONSENSUS STATEMENT BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY ON THE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM - 2020 EXECUTIVE SUMMARY. <i>Endocr Pract.</i> 2020 Jan;26(1):107-139.
<b>ADA 2024</b>	American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2024. <i>Diabetes Care.</i> 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S1-S322. Dostępne on-line pod adresem: <a href="https://diabetesjournals.org/care/issue/47/Supplement_1">https://diabetesjournals.org/care/issue/47/Supplement_1</a>
<b>ADA/EASD 2022</b>	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). <i>Diabetologia.</i> 2022 Sep 24. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2.
<b>ADA/EASD 2023</b>	Shaughnessy AF. ADA/EASD Updated Guidelines: Glycemic Control Is Only Part of the Management of Type 2 Diabetes. <i>Am Fam Physician.</i> 2023 May;107(5):Online.
<b>ADA/KDIGO 2022</b>	Shaughnessy AF. ADA/EASD Updated Guidelines: Glycemic Control Is Only Part of the Management of Type 2 Diabetes. <i>Am Fam Physician.</i> 2023 May;107(5):Online.
<b>CADTH 2016</b>	CADTH. CDEC Final Recommendation. Empagliflozin. Indication: Prevention of Cardiovascular Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus Dostępne on-line pod adresem: <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0488_complete_Jardiance-Oct-28-16.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0488_complete_Jardiance-Oct-28-16.pdf</a>
<b>CDA 2020</b>	Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. <i>Can J Diabetes.</i> 2018;42(Suppl 1):S1-S325. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults: 2020 Update. Dostępne on-line pod adresem: <a href="https://guidelines.diabetes.ca/cpg">https://guidelines.diabetes.ca/cpg</a>
<b>HAS 2014</b>	Haute Autorité de Santé. Transparency Committee Opinion 17 December 2014. Dostępne on-line pod adresem: <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/jardiance_en_ct13754_val.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/jardiance_en_ct13754_val.pdf</a>
<b>IQWiG 2016</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [A16-12]. Dostępne on-line pod adresem: <a href="https://www.iqwig.de/de/projekte-">https://www.iqwig.de/de/projekte-</a>

	ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a16-12-empagliflozin-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v.7311.html
<b>NCPE 2014</b>	National Centre for Pharmacoeconomics. NCPE Ireland. Empagliflozin (Jardiance®). Dostępne on-line pod adresem: <a href="http://www.ncpe.ie/drugs/empagliflozin-jardiance/">http://www.ncpe.ie/drugs/empagliflozin-jardiance/</a>
<b>NICE 2015</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes (TA336). Dostępne on-line pod adresem: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta336/resources/empagliflozin-in-combination-therapy-for-treating-type2diabetes-82602550735045">https://www.nice.org.uk/guidance/ta336/resources/empagliflozin-in-combination-therapy-for-treating-type2diabetes-82602550735045</a>
<b>NICE 2022</b>	NICE. Empagliflozin for reducing the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes [ID1037]. In development [GID-TA10177]. Dostępne on-line pod adresem: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10177">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10177</a>
<b>NICE 2022a</b>	NICE guideline [NG28]. Type 2 diabetes in adults: management. Published: 02 December 2015. Last updated: 31 March 2022. Dostępne on-line pod adresem: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/NG28">https://www.nice.org.uk/guidance/NG28</a>
<b>PBAC 2014</b>	Public Summary Document – November 2015 PBAC Meeting. EMPAGLIFLOZIN oral tablet, 10mg, 25mg Jardiance®. Dostępne on-line pod adresem: <a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/empagliflozin-psd-07-2014.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/empagliflozin-psd-07-2014.pdf</a>
<b>PBAC 2015</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document – November 2015 PBAC Meeting. EMPAGLIFLOZIN oral film coated tablets, 10 mg and 25 mg. Dostępne on-line pod adresem: <a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/empagliflozin-2-psd-november-2015.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/empagliflozin-2-psd-november-2015.pdf</a>
<b>PHARMAC 2021</b>	PHARMAC. Decision to fund two new medicines for type 2 diabetes - Amended with Q&A. 29 January 2021. Dostępne on-line pod adresem: <a href="https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/decision-to-fund-two-new-medicines-for-type-2-diabetes?keyword=empagliflozin&amp;type=all&amp;page=1">https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/decision-to-fund-two-new-medicines-for-type-2-diabetes?keyword=empagliflozin&amp;type=all&amp;page=1</a>
<b>PTD 2024</b>	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2024. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Dostępne on-line pod adresem: <a href="https://ptdiab.pl/zalecenia-ptd/zalecenia-aktywni-czlonkowie-2024">https://ptdiab.pl/zalecenia-ptd/zalecenia-aktywni-czlonkowie-2024</a>
<b>SMC 2014</b>	Scottish Medicines Consortium. Empagliflozin (Jardiance®). Dostępne on-line pod adresem: <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/993_14_empagliflozin_Jardiance/empagliflozin_Jardiance">https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/993_14_empagliflozin_Jardiance/empagliflozin_Jardiance</a>

### Analiza Kliniczna

- Z uwagi na fakt, że cukrzyca typu 2 jest częstą chorobą, a empagliflozyna jest obecna na rynku stosunkowo długo, istnieje szereg opracowań wtórnych opisujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tego leku w cukrzycy typu 2 – jednocześnie, większość tych przeglądów nie odpowiada na specyficzny problem decyzyjny dotyczący zasadności poszerzenia obecnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych i objęcie finansowaniem także chorych z niższymi wartościami HbA1c oraz mniejszą intensyfikacją przeciwcukrzycowego leczenia towarzyszącego, co umożliwiłoby wczesną i zgodną z wytycznymi pierwotną i wtórną redukcję ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z cukrzycą typu 2 i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. W związku z tym, w analizie przyjęto szczegółowe kryteria włączenia, pozwalające na identyfikację przeglądów oceniających empagliflozynę w ujęciu jak najbardziej zbliżonym do rozpatrywanego problemu decyzyjnego. W szczególności, poszukiwano przeglądów systematycznych celowanych na empagliflozynę (wymagano, by przeglądy wyróżniały wyniki dla leku w dawce 10 mg – zalecaną dawką początkową w leczeniu cukrzycy jest 10 mg na dobę, a jedynie u części pacjentów tolerujących dawkę 10 mg empagliflozyny raz na dobę z wartością eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i wymagających ściślejszej kontroli glikemii, można rozważyć zwiększenie dawki do 25 mg raz na dobę – zwiększenie dawki nie wpływa jednak na dodatkowe zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast może wiązać się z większą częstością zdarzeń niepożądanych – zatem badania oceniające ustaloną od początku stałą dawkę 25 mg u wszystkich chorych nie są zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym)



w leczeniu cukrzycy typu 2 (T2DM) z obecnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi lub sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka, prezentującymi wyniki w porównaniu do standardowego leczenia (w praktyce oznaczało to porównania z ramieniem placebo dodanym do leczenia standardowego). Wymagano, by celem przeglądu była ocena istotnych punktów klinicznych sercowo-naczyniowych, zgodnych z celem leczenia, takich jak zgony ogółem lub zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych (tzn. punktów końcowych wybranych w niniejszej analizie). Zawężenie takie wydaje się zasadne, aby przedstawić jedynie informacje istotne dla stawianego pytania klinicznego, szczególnie że odnaleziono i opisano przeglądy spełniające tak przyjęte kryteria (nie były więc one zbyt wąskie) – ponadto, z własnego przeglądu oraz z danych dostępnych w opracowaniach EMA oraz FDA wynika, że obecnie opublikowano tylko jedno badanie kliniczne (*EMPAREG-OUTCOME*) prowadzone w przyjętej populacji docelowej, w związku z czym poszerzenie kryteriów włączenia opracowań wtórnych nie ma uzasadnienia – w szerszych przeglądach badanie to najczęściej stanowiło część szerszej oceny i wchodziło w skład metaanaliz z różnymi badaniami prowadzonymi w szerszej populacji, i nie rozpatrywano wyniku w specyficznej dla niniejszej analizy podgrupie. Uwzględnienie przeglądów ukierunkowanych na populację z ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz ukierunkowanych na ocenę istotnych dla tej grupy punktów końcowych, a także zawężenie wyników do wybranej w tej analizie dawki 10 mg, pozwoliło na poszerzenie i weryfikację własnej oceny, szczególnie że takie przeglądy najczęściej porównywały empagliflozynę z całym szeregiem terapii (nie tylko standardowym leczeniem), co pozwalało na szersze spojrzenie na efektywność takiego leczenia, wykraczające poza ramy przyjętych porównań. Podsumowując, przyjęte kryteria włączenia opracowań wtórnych wydają się adekwatne do stawianego pytania klinicznego, nie zawężają nadmiernie zakresu identyfikowanych przeglądów oraz pozwalają na identyfikację opracowań rzeczywiście wnoszących nowe informacje do prowadzonej analizy i pozwalają na wiarygodną weryfikację zastosowanych kryteriów włączenia/wykluczenia w prowadzonym wyszukiwaniu.

- Proponowane do włączenia przez AOTMiT przeglądy podsumowano w tabeli poniżej. Tylko dwa z nich zostały opublikowane przed datą wykonania przeglądu systematycznego (Luo 2024, Yankach 2024) i były rozpatrywane; ostatecznie zostały wykluczone (Luo 2024 na etapie tytułów i streszczeń, Yankach 2024 na etapie analizy pełnych tekstów – opracowanie to znajduje się w tabeli z wykluczonymi przeglądami, w rozdziale 13.7 w Załącznikach do analizy).

Nazwa	Link	Opublikowany przed datą wyszukiwania?	Uwagi
Mouffokes 2024	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38958683/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38958683/</a>	nie	Opracowanie wtórne uwzględniające pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego, w którym ocenie poddano parametry EKG takich chorych leczonych empagliflozyną; w analizie nie uwzględniono badania EMPA-REG OUTCOME, nie przedstawiono również wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg, ani nie oceniano istotnych sercowo-naczyniowych punktów końcowych
Luo 2024	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38766320/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38766320/</a>	tak	Opracowanie zostało zidentyfikowane w strategii wyszukiwania i wykluczone na etapie analizy tytułów oraz streszczeń, gdyż abstrakt jednoznacznie wskazywał, że nie spełnia ono przyjętych kryteriów włączenia (ocena zmiany parametrów: stężenie hemoglobiny i hematokryt, w populacji ogólnej z cukrzycą typu 2)
Yankach 2024	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38362282/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38362282/</a>	tak	Opracowanie zostało zidentyfikowane w strategii wyszukiwania i wykluczone na etapie analizy pełnych tekstów, z przyczyną wykluczenia: <i>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny opisujący skuteczność inhibitorów SGLT-2 w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z T2DM, w opracowaniu analizowano wyniki badania EMPA-REG OUTCOME, jednak nie wyróżniono wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg, a w opisie nie skupiono się na ocenie empagliflozyny w tej dawce</i>

Nazwa	Link	Opublikowany przed datą wyszukiwania?	Uwagi
Abdelhady 2024	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39364510/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39364510/</a>	nie	Bardzo ogólny przegląd systematyczny, jedynie skomentowano ogólnie wyniki badania EMPA-REG OUTCOME, bez prezentacji wyników dla empagliflozyny 10 mg; nie przeprowadzono również żadnej analizy ilościowej/porównawczej dla przytaczanych badań
Sinha 2024	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39429324/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39429324/</a>	nie	Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym oceniano różnice pomiędzy empagliflozyną oraz dapagliflozyną w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym, ogółem dapagliflozyna nie była komparatorem w niniejszej analizie, a w opracowaniu nie przedstawiono osobno wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg

- Spośród nowych proponowanych przeglądów systematycznych, opublikowanych po dacie wyszukiwania, żaden nie spełniłby przyjętych kryteriów włączenia dla opracowań wtórnych – w żadnym nie wyróżniono osobno empagliflozyny w dawce 10 mg, w przypadku analizy Mouffokes 2024 oceniano pacjentów z ostrym zwałem i nie włączono w ogóle próby EMPA-REG OUTCOME, natomiast opracowanie Abdelhady 2024 było bardzo ogólnym podsumowaniem dostępnych badań (omówienie wpływu ogólnie inhibitorów SGLT2 na niewydolność serca u pacjentów z cukrzycą typu 2). Natomiast przegląd Sinha 2024 prezentował wyniki prowadzonej metaanalizy sieciowej, której celem było porównanie empagliflozyny z dapagliflozyną (która nie stanowiła zdefiniowanego komparatora w niniejszej analizie), w populacji ogólnie pacjentów z cukrzycą typu 2. Dobór komparatorów omówiono w dalszych odpowiedziach.

Wskazano również, że względu na fakt, że proponowane rozszerzenie wskazania refundacyjnego obejmuje chorych z cukrzycą typu 2 stosujących jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą ( $HbA1c \geq 7\%$ ) oraz stosujących dwa lub więcej leki przeciwcukrzycowe z  $HbA1c \geq 7\%$  i  $< 7,5\%$  z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym wyniki uzyskane w przeglądzie badań pierwotnych i wtórnych należy przedstawić, o ile to możliwe, z uwzględnieniem powyższych podgrup. Gdzie było to możliwe przedstawiano i wyróżniano takie lub definiowane w zbliżony sposób wyniki w populacji docelowej. Dostępne były dane dla podgrupy chorych wyróżnionych ze względu na stężenie wyjściowe  $HbA1c$ , ale z różnymi progami, w tym 7% oraz 8% - uwzględnione dane prezentowały więc teoretycznie wynik dla szerszej populacji niż poszukiwana podgrupy chorych, o którą będzie poszerzany zakres refundacyjny, niemniej jednak, wynik dla podgrupy chorych z  $HbA1c$  7%-8% wydaje się dobrym przybliżeniem poszukiwanej populacji docelowej. Pacjenci z wartościami  $HbA1c$  w zakresie 7,0%-8,0% stanowili odpowiednio 43,6% i 44,1% włączonych do grup EMPA i STD-PBO włączonych do badania EMPA-REG OUTCOME, a dostępne wyniki wskazywały na co najmniej podobny efekt w tej grupie w odniesieniu do populacji mITT. W ramach analizy rozpatrywano także podgrupy chorych wyróżnionych pod względem liczby stosowanych wyjściowo leków hipoglikemizujących, szczególnie chorych otrzymujących tylko 1 lek przeciwcukrzycowy, o których powiększy się wskazanie refundowane (ogółem w badaniu takich chorych było około 30%). Wyniki w takiej podgrupie nie były jednak prezentowane (po rozpoczęciu badania leczenie towarzyszące mogło być modyfikowane u pacjenta zgodnie z protokołem i liczba leków mogła ulegać zmianom), szczegółowej ocenie poddano natomiast rodzaj towarzyszącego leczenia hipoglikemizującego (stosowanie poszczególnych klas leków doustnych i insulin). Nie były dostępne dane łączące te dwie charakterystyki (hemoglobina glikowana i liczba leków

przeciwcukrzycowach) szczególnie w tak wąskich zakresach. Potwierdzono natomiast efektywność kliniczną empagliflozyny bez względu na wyjściową wartość HbA1c i leczenie towarzyszące.

**Ad. III. W odpowiedzi na uwagi dotyczące analizy klinicznej proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

***Uwaga nr 3: 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 jej (...). Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. W związku z tym należy zauważyć, że do leków refundowanych w zbliżonej populacji należą zarówno inhibitory SGLT-2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna), jak i agoniści receptora GLP-1 (dulaglutyd, semaglutyd). W przypadku ujednoczenia wskazań refundacyjnych dla pozostałych flozyn lub agonistów receptora GLP-1 (ujednoczenie w zakresie poziomu HbA1c i/lub stosowanej linii leczenia) będą one stanowiły komparatory względem siebie. Na zastosowanie leków z powyższych grup u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowonaczyniowym wskazują również wytyczne PTD 2023.***

**Odpowiedź wnioskodawcy:**

Odnosząc się do pojawiającego się w piśmie zapisu „Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym” należy wskazać, że przedłożone analizy spełniają ten warunek, tj. uwzględniono w nich rekomendowane wytycznymi klinicznymi standardowe leczenie przeciwcukrzycowe, ustalone dla każdego pacjenta w sposób zindywidualizowany i zoptymalizowany, obejmujące doustne leki przeciwcukrzycowe (OADs) oraz insuliny stosowane w monoterapii lub skojarzeniu, w tym w szczególności leki refundowane w tej populacji. Jednocześnie należy wskazać, że tak sformułowane zapisy dotyczące terapii porównawczej dla ocenianej interwencji w pełni wyczerpują zapisy dotyczące komparatora zarówno zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 24/10/2023) jak i wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), gdyż pozwalają na porównanie z „procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku” stanowiącą „istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”. Żaden z wymienionych dokumentów nie obliuguje wnioskodawców do porównania się w ramach analiz z wszystkimi wskazanymi w wytycznych technologiemi opcjonalnymi, a zwłaszcza z technologiemi nier refundowanymi, a więc niestanowiącymi rzeczywistej praktyki klinicznej.

Ponadto w ramach przedkładanych analiz właściwym było porównanie wyłącznie z technologiemi opcjonalnymi możliwymi do zastosowania w nowej, rozszerzającej w stosunku do obecnej populacji refundacyjnej dla empagliflozyny tj. chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym



stosujących tylko jeden lek przeciwcukrzycowy oraz chorych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą, z HbA1c w zakresie  $\geq 7$  do  $< 7,5\%$ . W momencie złożenia analiz w populacji tej nie były objęte inne inhibitory SGLT-2, agoniści receptora GLP-1 ani skojarzenie liksysenatyd + insulina glargine, natomiast inhibitory DPP-4 były finansowane 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) lub w we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, jednak 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 2024, AACE 2023).

W odniesieniu do proponowanej w piśmie możliwości porównania z innymi flozynami należy wskazać, że w momencie opracowywania przedłożonych analiz wnioskodawca nie posiadał wiedzy dotyczącej trwających ocen dla tych leków. Również w chwili obecnej wiedza ta pochodzi jedynie z wzmianki w piśmie, gdyż na stronie BIP AOTMiT nie widnieją wskazania, w których o rozszerzenie refundacji ubiegają się omawiane produkty lecznicze zawierające flozyny. Nawiązując do opisanych we wstępie dokumentów wyznaczających standard przygotowywania dokumentacji HTA w Polsce należy zauważyć, że uwzględnienie w analizach substancji nierefundowanych w ocenianej populacji jedynie na podstawie założeń o możliwym ich przyszłym finansowaniu ze środków publicznych nie jest wymagane. Dodatkowo analiza poprzednich procesów refundacyjnych wskazuje, że nawet jeżeli procesy te toczyły się równolegle i niezależnie obok siebie, a ostatecznie poszczególne flozyny uzyskiwały refundację w tych samym wskazaniach refundacyjnych, w procesach oceny nie stanowiły komparatorów dla siebie.

Ponadto ujednoclenie wskazań w poszczególnych populacjach dla flozyn jako klasy leków wskazuje, że w podejściu Ministra Zdrowia są one traktowane jako równorzędne. Zatem problemem decyzyjnym nie jest czy w nowej populacji refundacyjnej, poszerzonej o zapisy odnośnie HbA1c i liczby leków towarzyszących, należy refundować empagliflozynę czy dapagliflozynę, ale czy empagliflozyna jako przedstawiciel klasy leków (i ogólnie flozyny) powinny być refundowane. Dapagliflozyna obecnie podlega ocenie w AOTMiT, ale jednocześnie nie jest jeszcze refundowana w analogicznej do wnioskowanej populacji, więc choć potencjalnie (jak pozostałe flozyny) może mieć w przyszłości poszerzone wskazanie, na chwilę obecną nie stanowi formalnie komparatora w ocenianej populacji. Niemniej jednak, ogólnie inhibitory SGLT-2 są traktowane w wytycznych jako jedna grupa, o podobnej skutecznością (na co wskazują choćby wyniki przeglądu Sinha 2024, gdzie nie odnotowano istotnych różnic w żadnym z ocenianych punktów sercowo-naczyniowych, w tym MACE, śmiertelności oraz ryzyku hospitalizacji z powodu niewydolności serca), co ma odzwierciedlenie również w obecnej praktyce refundacyjnej – nie należy się więc spodziewać istotnych różnic pomiędzy tymi terapiami w poszerzonej populacji.

Odnosząc się do wskazanych w piśmie schematów lekowych tworzących „pary” porównań (np. wskazane empagliflozyna + metformina vs. sulfonilomocznik + metformina) należy mieć na uwadze, że, co podkreślili sami Analitycy Agencji i co mocno wybrzmiewa w odnalezionych wytycznych klinicznych, właściwe jest zindywidualizowane podejście do terapii. Tym samym zapis pojawiający się analizach, w których jako właściwy komparator określono rekomendowane wytycznymi klinicznymi zoptymalizowane standardowe leczenie przeciwcukrzycowe, ustalone dla każdego pacjenta w sposób zindywidualizowany, obejmujące doustne leki przeciwcukrzycowe (OADs) oraz insuliny stosowane w monoterapii lub skojarzeniu w pełni oddaje aktualną praktykę kliniczną, a jednocześnie nie wyklucza możliwości porównania w ramach możliwych do zastosowania, refundowanych schematów dwulekowych (jeśli będą dostępne dane umożliwiające przeprowadzenie takiego porównania). Stąd też istnieją różnice w opisie komparatorów w analizie problem decyzyjnego i analizie wpływu na budżet, ale

w każdej z analiz wskazano, że komparatorem jest 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).

<b>AACE 2023</b>	Samson SL, Vellanki P, Blonde L, Christofides EA, Galindo RJ, Hirsch IB, Isaacs SD, Izuora KE, Low Wang CC, Twining CL, Umpierrez GE, Valencia WM. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2023 Update. <i>Endocr Pract.</i> 2023 May;29(5):305-340.
<b>ADA 2024</b>	American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2024. <i>Diabetes Care.</i> 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S1-S322. Dostępne on-line pod adresem: <a href="https://diabetesjournals.org/care/issue/47/Supplement_1">https://diabetesjournals.org/care/issue/47/Supplement_1</a>
<b>MZ 24/10/2023</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
<b>AOTMiT 2016</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne on-line pod adresem: <a href="http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/">http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/</a>

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

***W kryteriach PICOS przeglądu systematycznego zaznaczono, że oprócz badań RCT, uwzględniono także badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, post-marketingowe lub rejestry chorych. Niemniej żadne z odnalezionych badań RWE nie spełniło określonych kryteriów włączenia. Biorąc pod uwagę metodologię badań rzeczywistej praktyki klinicznej oraz fakt, iż stanowią uzupełnienie przeglądu badań pierwotnych i wtórnych kryteria ich włączenia, szczególnie w zakresie oceny bezpieczeństwa powinny być szersze.***

Odpowiedź wnioskodawcy:

Badania RWE powinny stanowić uzupełnienie przeglądu badań pierwotnych i wtórnych, i uwzględnienie szerszych kryteriów dla takich badań zwykle jest uzasadnione. Niemniej jednak, w przypadku poszerzenia refundacji o specyficzną podgrupę pacjentów, bardziej istotne jest wykazanie efektu w tej konkretnej podgrupie. Należy podkreślić, że empagliflozyna jest już refundowana w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, a także innych populacjach – z niewydolnością serca i chorobami nerek. Celem raportu była więc ocena w nowej populacji refundacyjnej i potwierdzenie, czy wyjściowa wartość HbA1c lub leczenie towarzyszące wpływa na efektywność ocenianej terapii w populacji docelowej. Ocena w szerokiej populacji bez wyróżniania tych czynników nie koresponduje z problemem decyzyjnym. W przypadku analizy skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2, badania obserwacyjne najczęściej obejmowały populacje chorych z cukrzycą niezależnie od dodatkowych czynników – a bezpieczeństwo i skuteczności flozyn w szerokiej populacji zostały już szeroko zbadane i opisane w dostępnej literaturze. Z punktu widzenia wnioskowanej populacji, bardziej istotna wydaje się ocena wśród chorych z obecnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, gdyż to właśnie wśród tak specyficznego podgrupy mogą ujawniać się różnice w skuteczności, czy nowe sygnały bezpieczeństwa.

Dlatego takie właśnie kryteria zastosowano dla badań RWE (również wąskie kryteria stawiano dla przeglądów systematycznych) – uwaga odnośnie braku przeglądu systematycznego badań klinicznych wydaje się więc bezzasadna, gdyż przyjęta strategia pozwalała na identyfikację wszystkich możliwych badań, a jasno sformułowane i z góry określone kryteria włączenia i wykluczenia pozwalały na selekcję jedynie istotnych dla analizowanego problemu źródeł danych. Poszerzenie kryteriów, szczególnie w przypadku tak szeroko badanej i opisywanej populacji jak pacjenci z cukrzycą, prowadziłyby do uwzględnienia dużej liczby ogólnych publikacji prezentujących wyniki bez związku ze stawianym pytaniem klinicznym, prezentujące ogólne wnioski odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa flozyn powszechnie znane.

Podobnie, zasadne było zawężenie poszukiwanych danych do zalecanej dawki empagliflozyny 10 mg – owszem, w badaniu EMPA-REG OUTCOME rozpatrywano również dawkę 25 mg, wskazując przy okazji brak efektu dawki w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych w zakresie skuteczności klinicznej. Jednak zalecaną obecnie dawką empagliflozyny w populacji z cukrzycą typu 2 jest dawka 10 mg (i taką jest wnioskowana). Charakterystyka Produktu Leczniczego Jardiance dopuszcza zastosowanie dawki 25 mg u części chorych, ale w przypadku spełnienia określonych, specyficznych kryteriów, takich jak odpowiednia wartość eGFR oraz wymóg ściślejszego kontrolowania glikemii. Jeśli badanie oceniało więc jedynie ściśle przypisaną dawkę 25 mg u wszystkich pacjentów, to takie leczenie nie było zgodne z ChPL. W związku z tym, uwzględnienie dodatkowych badań RWE lub przeglądów wtórnych, w których nie wyróżniono dawki 10 mg, ogólnie wiązałyby się z ryzykiem włączenia populacji niezgodnej z ChPL, czego starano się uniknąć, włączając jedynie źródła, co do których zachodziła pewność uwzględnienia chorych otrzymujących prawidłowe leczenie.

***Uwaga nr 5: Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).***

***Wyjaśnienie: Dla każdego z uwzględnionych punktów końcowych należy wskazać czy uzyskane różnice osiągnęły istotność kliniczną. Szczególnie ważna z punktu widzenia analiz jest informacja dotycząca istotnych klinicznie różnic w stężeniu HbA1c.***

Odpowiedź wnioskodawcy:

Hemoglobina glikowana pozwala na długoterminową ocenę kontroli glikemii, zatem każdej jej obniżenie i zbliżenie się do pożądanego progu kontroli glikemii jest korzystne dla pacjenta i wiąże się ze zmniejszeniem powikłań makro- i mikroangiopatycznych. Ogółem, w literaturze spotyka się różne wartości dla minimalnej klinicznie istotnej różnicy w stężeniu HbA1c, ale najczęściej (*Lenters-Westra 2014, Dankers 2021, Kaiafa 2021*) przyjmowaną wartością jest różnica 0,5 punktu procentowego (lub 5,5 mmol/mol). Przyjmując taką wartość, minimalną istotną klinicznie różnicę osiągnięto w badaniu EMPA-REG OUTCOME w ciągu pierwszych 12 tygodni obserwacji (w czasie stosowania stabilnego leczenia podstawowego) i różnica ta wskazywała na korzyść EMPA 10 mg (-0,54 vs SOC), poza tym okresem w żadnym z rozpatrywanych punktów czasowych nie osiągnięto klinicznej istotności różnic. Należy przy tym zaznaczyć, że ocena zmian HbA1c nie była głównym punktem końcowym badania EMPA-REG OUTCOME, gdyż próba ta miała na celu ocenę wpływu empagliflozyny na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, a nie na kontrolę glikemii. Przedstawione analizy koncentrują się przede wszystkim na ocenie działania empagliflozyny w zakresie ochrony przed zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, co stanowi główny cel leczenia w populacji pacjentów o podwyższonym ryzyku sercowo-naczyniowym. Warto przy tym podkreślić, że skuteczność empagliflozyny w kontroli glikemii jest dobrze

udokumentowana i ugruntowana, co pozwala na skoncentrowanie się na jej korzystnym wpływie na układ sercowo-naczyniowy.

<i>Lenters-Westra 2014</i>	Lenters-Westra E, Schindhelm R, Bilo H, Groenier K, Slingerland R. Differences in interpretation of haemoglobin A1c values among diabetes care professionals. <i>The Netherlands journal of medicine</i> . 2014;72:462-466.
<i>Dankers 2021</i>	Dankers M, Nelissen-Vrancken MHJMG, Hart BH, Lambooi AC, Dijk L van, Mantel-Teeuwisse AK. Alignment between outcomes and minimal clinically important differences in the Dutch type 2 diabetes mellitus guideline and healthcare professionals' preferences. <i>Pharmacology Research &amp; Perspectives</i> . 2021;9(3):e00750. doi:10.1002/prp2.750
<i>Kaiafa 2021</i>	Kaiafa G, Veneti S, Polychronopoulos G, Pilalas D, Daios S, Kanellos I, Didangelos T, Pagoni S, Savopoulos C. Is HbA1c an ideal biomarker of well-controlled diabetes? <i>Postgraduate Medical Journal</i> . 2021;97(1148):380-383. doi:10.1136/postgradmedj-2020-138756

**Ad. IV. W odpowiedzi na uwagi dotyczące analizy ekonomicznej proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

***Uwaga 6) Analiza wrażliwości 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).***

***Z uwagi na obecne wskazanie refundacyjne empagliflozyny dotyczące cukrzycy typu 2 oraz przebieg jego zmian (rozszerzenia dotyczące poziomu HbA1c, ale nie liczby stosowanych leków hipoglikemizujących) zasadnym jest przedstawienie w analizie wrażliwości AE i BIA wariantu uwzględniającego pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujący co najmniej dwa leki hipoglikemizujące, z HbA1c  $\geq 7\%$  i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (rozszerzenie obecnie obowiązującego wskazania wyłącznie zakresie poziomu HbA1c).***

**Odpowiedź wnioskodawcy:**

W wykorzystanym modelu ekonomicznym nie uwzględniono subpopulacji chorych ze względu na liczbę stosowanych leków hipoglikemizujących. Modelowanie przeprowadzono poprzez symulację indywidualnego przebiegu choroby (mikrosymulację), gdzie prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń klinicznych u pacjenta są wyznaczone w oparciu o równania ryzyka, na podstawie indywidualnego profilu czynników ryzyka. Wyznaczenie równań ryzyka dla wskazanej subpopulacji wymagałoby identyfikacji pacjentów z badania *EMPA-REG OUTCOME*, którzy stosowali co najmniej dwa leki hipoglikemizujące, a takie dane nie były udostępnione w modelu ekonomicznym. Dodatkowa trudność w przeprowadzeniu analizy dla ww. subpopulacji byłaby związana z faktem, że w trakcie badania możliwa była modyfikacja leczenia towarzyszącego, w związku z czym kohorta pacjentów stosujących >1 lek przeciw cukrzycowy mogła zmieniać się w czasie. Stąd, wyróżnienie wskazanej podgrupy nie jest możliwe.

***Uwaga 7) Analiza podstawowa 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***





Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródła przyjętych wartości
<b>Parametry modeli czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych</b>		
Zawał serca niezakończony zgonem	Model wykładniczy	Modelowanie parametryczne metodami analizy przeżycia, w oparciu o indywidualne dane przeżycia pacjentów z badania <i>EMPA- REG OUTCOME</i>
Udar mózgu niezakończony zgonem	Model Weibulla	
Niestabilna dławica piersiowa	Model wykładniczy	
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	Model Weibulla	
Przemijający napad niedokrwienny mózgu	Model wykładniczy	
Rewaskularyzacja mięśnia sercowego	Model wykładniczy	
Zgon sercowo-naczyniowy	Model Weibulla	
Progresja do makroalbuminurii	Model Gompertza	
Uszkodzenie nerek	Model wykładniczy	
Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej)	Model wykładniczy	
<b>Skuteczność kliniczna EMPA – współczynnik regresji (=ln(HR)) w modelach czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych</b>		
Zawał serca niezakończony zgonem		Modelowanie metodami regresji, w oparciu o indywidualne dane przeżycia pacjentów z badania <i>EMPA- REG OUTCOME</i>
Udar mózgu niezakończony zgonem		
Niestabilna dławica piersiowa		
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca		
Przemijający napad niedokrwienny mózgu		
Rewaskularyzacja mięśnia sercowego		
Zgon sercowo-naczyniowy		
Progresja do makroalbuminurii		
Uszkodzenie nerek		
Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej)		
<b>Umieralność z innych przyczyn (niż sercowo-naczyniowe)</b>		
Czas do zgonu z innych przyczyn	Model Gompertza; parametry: $\lambda = 0,00011, \gamma = 0,08315$ (mężczyźni) $\lambda = 0,00005, \gamma = 0,08526$ (kobiety)	Modelowanie parametryczne metodami analizy przeżycia (model Gompertza) na podstawie tablic trwania życia w Polsce w 2022 r. ( <i>GUS 2023</i> )
<b>Użyteczności stanów zdrowia</b>		
Cukrzyca typu 2 bez powikłań	0,785	<i>Clarke 2002</i>
Zawał serca niezakończony zgonem	-0,047 *	<i>Sullivan 2016</i>
Udar mózgu niezakończony zgonem	-0,060 *	<i>Sullivan 2016</i>
Niestabilna dławica piersiowa	-0,047 *	<i>Sullivan 2016</i>
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	-0,050 *	<i>Sullivan 2016</i>
Przemijający napad niedokrwienny mózgu	-0,070 *	<i>Sullivan 2016</i>

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródła przyjętych wartości
Rewaskularyzacja mięśnia sercowego	-0,030 *	<i>Glasziou 2007, Wermeling 2012</i>
Progresja do makroalbuminurii	-0,038 *	<i>Sullivan 2016</i>
Uszkodzenie nerek	-0,038 *	<i>Sullivan 2016</i>
Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej)	-0,038 *	<i>Sullivan 2016</i>
Obecność 2 powikłań	0,017 *	<i>Sullivan 2016</i>
Obecność 3 powikłań	0,042 *	<i>Sullivan 2016</i>
Obecność 4 powikłań	0,070 *	<i>Sullivan 2016</i>
Obecność ≥5 powikłań	0,087 *	<i>Sullivan 2016</i>
<b>Koszt jednostkowy leków przeciwcukrzycowych</b>		
Koszt dzienny empagliflozyny (bez uwzględnienia RSS)	██████████	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji oraz założonym przez wnioskodawcę udziałem poszczególnych prezentacji leku
Koszt dzienny empagliflozyny (z uwzględnieniem RSS)	██████████	
Koszt standardowej farmakoterapii przeciwcukrzycowej	0 (nie uwzględniono w analizie podstawowej)	Założenie własne (EMPA stanowi terapię dodaną do SoC)
<b>Koszty powikłań cukrzycy</b>		
Zawał serca niezakończony zgonem	15 977 zł (PPP); 16 116 zł (PPP+P)	Koszty z <i>AE Jardiance 2023</i> , skorygowane o wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w kategorii „zdrowie” do roku 2023 oraz z aktualizacją wycen grup JGP na 2022 rok zgodnie o danymi z portalu Statystyki NFZ – Świadczenia ( <a href="https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a">https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a</a> )
Udar mózgu niezakończony zgonem	23 398 zł (PPP); 23 404 zł (PPP+P)	
Niestabilna dławica piersiowa	1 115 zł (PPP); 1 148 zł (PPP+P)	
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	7 531 zł (PPP); 7 536 zł (PPP+P)	
Przemijający napad niedokrwienności mózgu	6 339 zł (PPP); 6 339 zł (PPP+P)	
Rewaskularyzacja mięśnia sercowego	10 340 zł (PPP); 10 340 zł (PPP+P)	
Zgon sercowo-naczyniowy	6 517 zł (PPP); 6 517 zł (PPP+P)	
Progresja do makroalbuminurii	0 zł (PPP); 0 zł (PPP+P)	
Uszkodzenie nerek	4 359 zł (PPP); 4 359 zł (PPP+P)	
Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej)	Rok 1: 104 610 zł, Kolejne lata: 100 959 zł (PPP); Rok 1: 104 610 zł, Kolejne lata: 100 959 zł (PPP+P)	
<b>Dyskontowanie</b>		
Roczna stopa dyskontowania kosztów	5,0%	<i>Wytyczne AOTMiT 2016</i>
Roczna stopa dyskontowania wyników	3,5%	
<b>Horizont czasowy</b>		
Horizont czasowy	dożywotni	<i>Wytyczne AOTMiT 2016</i>

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródła przyjętych wartości
Mikrosymulacja		
Liczba prób symulacji (pacjentów)	5 000	Założenie własne

\* zmiana użyteczności (ujemne wartości oznaczają redukcję, a wartości dodatnie – przyrost użyteczności względem wartości wyjściowej).

***Uwaga 8) Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia 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).***

***W modelu nie uwzględniono:***

***a) zmian masy ciała – przyjęto założenie, że pacjent ma BMI powyżej lub poniżej określonego poziomu. Założenie nie zostało również przetestowane w ramach analizy wrażliwości. Zwiększenie i zmniejszenie, BMI u chorych na cukrzycę typu 2 wpływają na stan pacjenta i tym samym np. na użyteczność;***

***b) części powikłań cukrzycy takich jak np. utrata wzroku, amputacje, hipoglikemia, choroby niedokrwiennej, wystąpienie kolejnego zawału serca lub udaru;***

***c) zmian poziomu HbA1c w czasie horyzontu czasowego analizy. Dodatkowego wyjaśnienia i określenia wpływu na wyniki analizy wymaga również założenie, że efekt leczenia empagliflozyną w każdym rodzaju zdarzeń utrzymuje się w obrębie subpopulacji.***

***Zwracam się również z prośbą o przedstawienie w ramach analizy ekonomicznej wariantu dodatkowego zawierającego analizę minimalizacji kosztów dla porównania empagliflozyny z kanagliflozyną i dapagliflozyną, a w przypadku braku danych umożliwiających przeprowadzenie takiej analizy, zawierającego analizę kosztów konsekwencji.***

### **Odpowiedź wnioskodawcy:**

Ze względu na znaczną złożoność problemu zdrowotnego (zarówno w zakresie czynników ryzyka jak i rodzajów powikłań), każdy model przebiegu cukrzycy wiąże się z ograniczeniami wynikającymi z czasochłonności i złożoności obliczeniowej jak również dostępnych danych. Przyjęte uproszczenia, w tym wskazany przez Agencję brak oceny wpływu wybranych czynników ryzyka i rodzajów powikłań, stanowią pewne ograniczenie analizy, które jednakże można traktować jako podejście **konserwatywne**, tj. **nie uwzględniające wszystkich potencjalnych korzystnych efektów zdrowotnych** wnioskowanej technologii. Należy również zauważyć, że ze względu na ograniczony horyzont obserwacji pacjentów, badanie *EMPA-REG OUTCOME* nie dostarczało dojrzałych danych dotyczących najbardziej odległych powikłań cukrzycy (w tym wskazanych: amputacji, utraty wzroku, kolejnego zawału lub udaru), w związku z czym odstąpiono od modelowania ww. zdarzeń.

W przedstawionej poniżej analizie minimalizacji kosztów porównano roczne koszty farmakoterapii stosowania flozyn (EMPA vs DAPA i KANA), przyjmując:

- zalecane dawkowanie flozyn (10 mg/d empagliflozyny, 10 mg/d dapagliflozyny i 100 mg kanagliflozyny),
- ceny zbytu netto Jardiance oraz kwoty zwrotu w ramach RSS zgodne z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją,

- udział poszczególnych opakowań Jardiance zgodnie z założeniem analizy podstawowej ( [REDACTED] ),
- ceny zbytu netto leków Forxiga i Invokana zgodnie z obowiązującym wykazem leków refundowanych (MZ 18/09/2024); ze względu na brak jawnych danych dotyczących indywidualnych instrumentów dzielenia ryzyka dla leków aptecznych, ceny komparatorów przyjęto na poziomie cen urzędowych również w wariantcie z RSS dla wnioskowanej technologii
- podstawę limitu w grupie zgodnie ze stanem aktualnym (Forxiga),
- stosowanie leków w ramach wykazu 65+ u 44,5% świadczeniobiorców, zgodnie z rozkładem wieku kohorty badania EMPA-REG OUTCOME,
- uwzględniając wprowadzenie od stycznia 2025 r. wzrostu marży detalicznej.

Wyniki CMA przedstawiono kolejno w wariantcie z RSS i bez RSS.

Tabela 2. Analiza minimalizacji kosztów EMPA względem innych inhibitorów SGLT2; z uwzględnieniem RSS dla Jardiance.

Interwencja	Wspólna (PPP+P)	Płatnika (PPP)	świadczeniobiorców
Empagliflozyna (Jardiance)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dapagliflozyna (Forxiga)	1 950,19 zł	1 625,77 zł	324,42 zł
Kanagliflozyna (Invokana)	1 950,19 zł	1 625,77 zł	324,42 zł
<b>Różnica (EMPA vs DAPA)</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Różnica (EMPA vs KANA)</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 3. Analiza minimalizacji kosztów EMPA względem innych inhibitorów SGLT2; bez uwzględnienia RSS dla Jardiance.

Interwencja	Wspólna (PPP+P)	Płatnika (PPP)	świadczeniobiorców
Empagliflozyna (Jardiance)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dapagliflozyna (Forxiga)	1 950,19 zł	1 625,77 zł	324,42 zł
Kanagliflozyna (Invokana)	1 950,19 zł	1 625,77 zł	324,42 zł
<b>Różnica (EMPA vs DAPA)</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Różnica (EMPA vs KANA)</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Przy wyznaczaniu cen progowych, zgodnie ze stanem aktualnym jako podstawę grupy limitowej przyjęto prezentację leku Forxiga®, 30 tabl. a 10 mg. W kalkulacjach z perspektywy płatnika publicznego uwzględniono ew. zmianę odpłatności na ryczałtową w przypadku gdy miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę (Ustawa 2023), oraz zakładano – zgodnie z analizą podstawową - częściową odpłatność za Jardiance u pacjentów poniżej 65 lat (55,5%) i pełną refundację w ramach wykazu D2 u osób starszych (65+ lat; 44,5%). W każdym wariantcie z uwzględnieniem RSS założono kwotę zwrotu (payback) na poziomie proponowanym we wniosku oraz przyjmowano jednakową CZN za tabletkę dla każdej z wnioskowanych prezentacji leku (z uwzględnieniem udziału poszczególnych prezentacji: [REDACTED] ). Wyniki przedstawiono poniżej, kolejno w wariantcie z RSS i bez RSS dla wnioskowanej technologii. Ze względu na jednakowe CZN produktów Forxiga i Invokana, obliczone ceny progowe są takie same dla porównania z dapagliflozyną i kanagliflozyną.

Tabela 4. Progowe ceny zbytu netto Jardiance względem DAPA i KANA; z uwzględnieniem RSS dla Jardiance.

Produkt leczniczy	Wspólna (PPP+P)	Płatnika (PPP)
Jardiance, tabl. powl., 10 mg, 28 szt.	██████	██████
Jardiance, tabl. powl., 10 mg, 30 szt.	██████	██████
Jardiance, tabl. powl., 10 mg, 14 szt.	██████	██████
Jardiance, tabl. powl., 10 mg, 60 szt.	██████	██████

Tabela 5. Progowe ceny zbytu netto Jardiance względem DAPA i KANA; bez uwzględnienia RSS dla Jardiance.

Interwencja	Wspólna (PPP+P)	Płatnika (PPP)
Jardiance, tabl. powl., 10 mg, 28 szt.	██████	██████
Jardiance, tabl. powl., 10 mg, 30 szt.	██████	██████
Jardiance, tabl. powl., 10 mg, 14 szt.	██████	██████
Jardiance, tabl. powl., 10 mg, 60 szt.	██████	██████

***Uwaga 9)*** 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 RCT 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.

Należy również dodać, iż badanie EMPA-REG OUTCOME jest zgodne z populacją wnioskowaną w odniesieniu do pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym określonym jako potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa. W powyższym badaniu brak jest bezpośrednich wyników odpowiadających populacji pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą bez potwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej charakteryzującej się jedynie obecnością czynników ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej.

W związku z tym, w opinii analityków Agencji należy przedstawić oszacowania cen wynikających z art. 13 ustawy o refundacji.

#### Odpowiedź wnioskodawcy:

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 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. W związku z powyższym należy uznać, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

***Uwaga 10) 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: Analizę wrażliwości należy uzupełnić o wariant uwzględniający wyniki skuteczności raportowane odrębnie dla EMPA 10 mg.***

#### Odpowiedź wnioskodawcy:

Model ekonomiczny jest oparty na symulacji indywidualnego przebiegu choroby (mikrosymulacji), gdzie prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń klinicznych u pacjenta są wyznaczone w oparciu o równania ryzyka, na podstawie indywidualnego profilu czynników ryzyka.

Równania ryzyka, zawierające szereg zmiennych w tym niezależny efekt empagliflozyny, wyznaczano metodami regresji w oparciu o indywidualne dane pacjentów z łącznej kohorty badania *EMPA-REG OUTCOME*, otrzymującej placebo lub empagliflozynę w dawce 10 mg lub 25 mg. Wyodrębnienie oddzielnie skuteczności EMPA 10 mg wymagałoby wyznaczenia nowego zestawu równań ryzyka, co nie było możliwe ze względu na brak dostępu do indywidualnych danych pacjentów dla autorów adaptacji polskiej modelu. Należy jednak podkreślić, że podejście zastosowane w modelu globalnym, tj. zagregowanie wyników klinicznych empagliflozyny z ramion leczenia w dawkach 10 mg i 25 mg było podyktowane zwiększeniem precyzji estymacji równań ryzyka i uzasadnione brakiem różnic w skuteczności między grupami EMPA 10 mg i EMPA 25 mg. W szczególności, hazard względny wystąpienia I-rzędowego punktu końcowego (EMPA+SoC vs PBO+SoC) wyniósł odpowiednio:

- Dawka 10 i 25 mg (łącznie): HR = 0,86 (0,74; 0,99),
- Dawka 10 mg: HR = 0,85 (0,72; 1,01)

Wyniki dla populacji łączonej (10 mg + 25 mg) i tylko populacji otrzymującej 10 mg są zatem spójne. Również polskie wytyczne PTD 2024 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”.

**Ad. V. W odpowiedzi na uwagi dotyczące analizy wpływu na budżet proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

Uwaga 11) 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 aktualnych danych na dzień złożenia wniosku, co powoduje заниzenie 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.

Wnioskodawca uwzględnił fakt włączenia leku Jardiance na listę w ramach wykazu D2 (bezpłatne leki dla pacjentów powyżej 65 lat), jednak wyznaczając odsetek pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do otrzymywania leków w ramach tego wykazu wykorzystano dane dla populacji z badania EMPA-REG OUTCOME, a nie rzeczywiste dane dot. liczebności pacjentów z cukrzycą typu 2 w określonym wieku (np. dane NFZ lub GUS)

#### Odpowiedź wnioskodawcy:

Strukturę wiekową chorych na cukrzycę w Polsce odnaleziono jedynie dla ogólnej populacji chorych, brak natomiast odpowiednich danych dla populacji docelowej zgodnej z wnioskiem. Na podstawie danych dostępnych w raporcie NFZ – cukrzyca, udział grupy wiekowej powyżej 65 roku życia wśród dorosłych chorych na cukrzycę wyniósł 60% (1,7 z 2,9 mln) w 2018 r. Proste przeniesienie ww. odsetka na wskazania wnioskowane dla leku Jardiance jest jednak obarczone znaczną niepewnością. Z jednej strony, kryterium wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego może wpłynąć na zwiększenie udziału osób starszych, gdyż czynniki ryzyka CV są dodatnio skorelowane z wiekiem. Z drugiej jednak strony, przeciwwskazania do inhibitorów SGLT2, wynikające z upośledzenia czynności nerek, występują niemal wyłącznie w grupie 65+. Ponadto wydaje się, że udział osób starszych w podgrupie o którą wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych (jeden lek przeciwcukrzycowy z HbA1c  $\geq 7\%$  oraz dwa lub więcej leki przeciwcukrzycowe z HbA1c  $\geq 7\%$  i  $< 7,5\%$ ) może być niższy niż w ogólnej populacji chorych na cukrzycę, gdyż zarówno liczba stosowanych leków, jak i HbA1c, z reguły wzrastają wraz z wiekiem/długością trwania choroby)

W związku z powyższym uznano, że kohorta badania EMPA-REG OUTCOME, jako bardziej zbliżona do wnioskowanych wskazań (ze względu na obecność kryterium wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz wykluczeniem pacjentów z przeciwwskazaniem do empagliflozyny), będzie najbardziej odpowiednim źródłem oszacowania struktury wiekowej populacji. Niemniej jednak, w odpowiedzi na uwagę Agencji, poniżej przedstawiono wyniki scenariusza AWB z założeniem odsetka osób 65+ na podstawie danych NFZ (60%), z zastrzeżeniem, że dotyczą one populacji tylko częściowo zgodnej z wnioskowaną. Wyniki przedstawiono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego, gdyż rozważany parametr nie wpływa na łączne wydatki płatnika publicznego i świadczeniobiorców .

Tabela 6. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – scenariusz z założeniem odsetka 65+ na poziomie 60%, na podstawie danych NFZ (PPP, z RSS).

Horyzont czasowy	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Łączny wpływ na budżet refundacji wszystkich flozyn	Wpływ na budżet refundacji produktu Jardiance
<b>Całkowite wydatki płatnika [zł]</b>				
Rok 1	████████	████████	████████	████████
Rok 2	████████	████████	████████	████████
<b>Wydatki płatnika publicznego na Jardiance® [zł]</b>				
Rok 1	████████	████████	████████	

Horyzont czasowy	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Łączny wpływ na budżet refundacji wszystkich flozyn	Wpływ na budżet refundacji produktu Jardiance
Rok 2				

Tabela 7. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – scenariusz z założeniem odsetka 65+ na poziomie 60%, na podstawie danych NFZ (PPP, bez RSS).

Horyzont czasowy	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Łączny wpływ na budżet refundacji wszystkich flozyn	Wpływ na budżet refundacji produktu Jardiance
<b>Całkowite wydatki płatnika [zł]</b>				
Rok 1				
Rok 2				
<b>Wydatki płatnika publicznego na Jardiance® [zł]</b>				
Rok 1				
Rok 2				

Prognozowane wydatki na refundację Jardiance w rozważanym scenariuszu są niż w analizie podstawowej.

**Ad. VI. W odpowiedzi na uwagi dotyczące źródeł danych proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

***Uwaga 12)** A 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 ekonomicznej jako źródło danych kosztowych wskazano „raporty refundacyjne DGL NFZ”. Należy zaznaczyć, że raporty refundacyjne oraz komunikaty DGL stanowią niezależne źródła danych. Ponadto w analizach wnioskodawcy nie można odnaleźć danych bibliograficznych ani odnośników pozwalających jednoznacznie zidentyfikować źródła, na które powołuje się wnioskodawca. Proszę o uzupełnienie prawidłowych danych i odnośników.*

**Odpowiedź wnioskodawcy:**

Źródło danych kosztowych, wskazanych we wprowadzeniu jako „raporty refundacyjne” stanowi załącznik do Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za I kwartał 2024 roku (Tabela IV.14 Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne podlegające refundacji - łączna sprzedaż leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dostępnych na receptę w aptekach według kodów EAN. Narastająco od początku roku do końca marca I kwartału 2024 roku) , co wskazano w Rozdziale 8.12.

**UR NFZ  
18/2024/IV**

Uchwała Nr 18/2024/IV Rady NFZ z dnia 2 lipca 2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za I kwartał 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-182024iv,6668.html>

**W odpowiedzi na dodatkowe prośby dotyczące analiz proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

