

**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.423.0.12.2024.2.TG z dnia 30.10.2024 r.

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

***Uwaga 1** 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).*

*Uzasadnienie: Stwierdzono niezgodność kosztów diagnostyki i monitorowania przewlekłej niewydolności serca w ramach podstawowej opieki zdrowotnej. Obowiązujące zarządzenie w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju podstawowa opieka zdrowotna (79/2022/DSOZ) przewiduje dodatkowe środki w ramach budżetu powierzonego opieki koordynowanej (załączniki nr 1, 20 i 21 do zarządzenia), co nie zostało uwzględnione w oszacowaniach wnioskodawcy.*

Odpowiedź wnioskodawcy:

Z uwagi na brak danych dotyczących zużycia zasobów w ramionach interwencji oraz komparatora odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowych kalkulacji kosztów diagnostyki i monitorowania przewlekłej niewydolności serca w ramach POZ z uwzględnieniem dodatkowych środków w ramach budżetu powierzonego opieki koordynowanej, w ramach świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju podstawowa opieka zdrowotna (79/2022/DSOZ). Dodatkowo należy zauważyć, że koszty te ponoszone są zarówno w ramieniu empagliflozyny jak i w ramieniu optymalnego leczenia przewlekłej niewydolności serca, nie mają zatem wpływu na wyniki końcowe analizy.

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

***Uwaga 1)** Charakterystyka badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, nie zawiera wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).*

*Uzasadnienie: Stwierdzono braki w ww. zakresie (np. ocena jakości życia z użyciem kwestionariusza EQ-5D, wymieniana w protokole badania).*

Odpowiedź wnioskodawcy:

W tabeli poniżej zamieszczono uzupełnioną sekcję „Punkty końcowe” w tabeli 71. analizy klinicznej „Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *EMPEROR-Preserved.*”, uwzględniającą wykaz wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu *EMPEROR-Preserved*, zgodnie z protokołem badania. Należy mieć na uwadze, że żaden z dodanych do charakterystyki badania parametrów nie był

raportowany w poszukiwanej populacji pacjentów z LVEF > 50% (lub z LVEF ≥ 50%), wobec czego uzupełnione informacje nie mają wpływu na wnioskowanie dotyczące rozpatrywanego wskazania.

Tabela 1. Uzupełnienie tabeli 71 w AKL – punkty końcowe.

<b>Punkty końcowe</b>	<p><u>Podkreśleniem</u> zaznaczono punkty końcowe dostępne w subpopulacji z LVEF &gt;50% lub ≥50% (ekstrahowane do przeglądu własnego):</p> <p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia kwalifikowanego (ang. adjudicated) zgonu z przyczyny CV lub kwalifikowanej hospitalizacji z powodu HF</u></li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe uwzględnione w hierarchii testowania statystycznego:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) kwalifikowanych hospitalizacji z powodu HF</u></li> <li>▪ <u>Średnioroczna zmiana szacowanej wartości przesączania kłębuszkowego (eGFR) [ang. slope]</u></li> </ul> <p><b>Inne predefiniowane punkty końcowe, nie uwzględnione w hierarchii testów statystycznych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF [składowa I-rzędowego punktu końcowego]</u></li> <li>▪ <u>Czas do zgonu z przyczyny CV [składowa I-rzędowego punktu końcowego]</u></li> <li>▪ <u>Pogorszenie czynności nerek – złożony punkt końcowy, zdefiniowany jako czas do pierwszego wystąpienia (1) przewlekłej dializoterapii; (2) przeszczepu nerki; (3) trwałego zmniejszenia eGFR, o ≥40%; lub (4) trwałego spadku eGFR do wartości &lt;15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u pacjentów z wyjściową wartością eGFR ≥30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub do &lt;10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u pacjentów z wyjściową wartością eGFR &lt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; dializoterapie uważano za „przewlekłą” przy częstotliwości dializ ≥2 tygodniowo przez ≥90 dni; szacowana redukcja w GFR była uznawana za trwałą na podstawie ≥2 kolejnych pomiarów przeprowadzonych w okresie obserwacji w laboratorium centralnym, w odstepie ≥30 dni</u></li> <li>▪ Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) hospitalizacji bez względu na przyczynę</li> <li>▪ Czas do pierwszej hospitalizacji bez względu na przyczynę</li> <li>▪ Wystąpienie kwalifikowanej hospitalizacji z powodu niewydolności serca w ciągu 30 dni od wystąpienia pierwszej kwalifikowanej hospitalizacji z powodu niewydolności serca</li> <li>▪ Wystąpienie kwalifikowanej hospitalizacji z powodu niewydolności serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych</li> <li>▪ <u>Czas do zgonu bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita)</u></li> <li>▪ <u>Zmiana w kwestionariuszu KCCQ w wyniku klinicznym (KCCQ-CSS; objawy HF i ograniczenia funkcjonowania fizycznego) względem wartości wyjściowej w 52. Tygodniu</u></li> <li>▪ Czas do wystąpienia cukrzycy (zdefiniowanej jako stężenie HbA1c ≥ 6,5% lub zgodnie z diagnozą badacza) u pacjentów z rozpoznaniem stanu przedcukrzycowego (brak cukrzycy w wywiadzie, brak wcześniejszego wystąpienia stężenia HbA1c ≥ 6,5% oraz stężenia HbA1c przed rozpoczęciem leczenia w badaniu ≥ 5,7% i &lt; 6,5%)</li> <li>▪ Wystąpienie migotania przedsionków u pacjentów bez wcześniej stwierdzonego migotania przedsionków</li> <li>▪ Wystąpienie kwalifikowanego zawału serca (zakończonego zgonem, jak i niezakończonego zgonem)</li> <li>▪ Wystąpienie kwalifikowanego udaru (zakończonego zgonem, jak i niezakończonego zgonem)</li> <li>▪ Wystąpienie kwalifikowanego przemijającego ataku niedokrwiennego (z ang. <i>transient ischemic attack</i> - TIA)</li> <li>▪ Czas do zgonu bez względu na przyczynę lub pierwszej hospitalizacji bez względu na przyczynę</li> <li>▪ Wystąpienie kwalifikowanego zgonu z przyczyn CV lub kwalifikowanego zawału serca niezakończonego zgonem</li> <li>▪ Wystąpienie kwalifikowanego zgonu z przyczyn CV lub kwalifikowanego udaru niezakończonego zgonem</li> <li>▪ Wystąpienie kwalifikowanego zgonu z przyczyn CV, kwalifikowanego zawału serca niezakończonego zgonem lub kwalifikowanego udaru niezakończonego zgonem</li> <li>▪ Progresja do makroalbuminurii (zdefiniowanej jako UACR &gt; 300 mg/g) względem wartości wyjściowej u pacjentów z wyjściową wartością UACR ≤ 300 mg/g</li> <li>▪ Czas do wystąpienia trwałej normo- lub mikroalbuminurii (UACR ≤ 300 mg/g) u pacjentów z wyjściową makroalbuminurią</li> </ul>
-----------------------	--

- Czas do wystąpienia trwałej normoalbuminurii (UACR < 30 mg/g) u pacjentów z wyjściową mikro- lub makroalbuminurią
  - Zmiana wartości eGFR względem wartości wyjściowej do 30 dni po zakończeniu leczenia
  - Zmniejszenie wartości eGFR o  $\geq 40\%$  lub trwale zmniejszenie eGFR do wartości <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (< 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u pacjentów z wyjściową wartością eGFR < 30ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lub kwalifikowany zgon z przyczyn CV
  - Zmniejszenie wartości eGFR o  $\geq 40\%$  lub trwale zmniejszenie eGFR do wartości <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (< 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u pacjentów z wyjściową wartością eGFR < 30ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lub zgon (bez względu na przyczynę)
  - Zmniejszenie wartości eGFR o  $\geq 40\%$  lub trwale zmniejszenie eGFR do wartości <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (< 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u pacjentów z wyjściową wartością eGFR < 30ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lub kwalifikowany zgon z przyczyn CV lub kwalifikowana hospitalizacja z powodu niewydolności serca
  - Jakość życia i objawy choroby:
    - Zmiana w KCCQ-TSS względem wartości wyjściowej w 52 tyg.
    - Zmiana w KCCQ-OSS względem wartości wyjściowej w 52 tyg.
    - Zmiany w subdomenach KCCQ względem wartości wyjściowej w 52 tyg.
    - Zmiana parametru KCCQ preferowanego przez pacjenta w 52 tyg.
    - Zmiana jakości życia związanej ze zdrowiem w kwestionariuszu EQ-5D
  - Zmiana nasilenia objawów niewydolności serca w klasie NYHA w 52 tyg.
  - Analiza ekonomiczna, na podstawie zużycia zasobów systemu opieki zdrowotnej
  - Zmienność stężenia NT-proBNP w czasie, względem wartości wyjściowej
  - Zmienność nasilenia albuminurii w czasie, względem wartości wyjściowej
  - Zmienność nasilenia albuminurii w czasie, względem wartości wyjściowej w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowej wartości UACR (<30 mg/g,  $\geq 30$ mg/g to  $\leq 300$ mg/g, >300 mg/g)
  - Zmienność masy ciała w czasie, względem wartości wyjściowej
  - Zmienność skurczowego ciśnienia krwi (SBP) w czasie, względem wartości wyjściowej
  - Zmienność rozkurczowego ciśnienia krwi (DBP) w czasie, względem wartości wyjściowej
  - Zmienność pulsu w czasie, względem wartości wyjściowej
  - Zmienność wartości HbA1c w czasie, względem wartości wyjściowej, w całej populacji badania i w 3 podgrupach (wyjściowo bez cukrzycy, stan przedcukrzycowy, cukrzyca)
  - Czas do zgonu z przyczyn innych niż CV
  - Zmiana wartości glukozy na czczo – ostatnia wartość podczas leczenia i ostatnia wartość obserwowana względem wartości wyjściowej, ogółem i w podgrupach wg wyjściowej obecności cukrzycy
  - Czas do pierwszej hospitalizacji z przyczyn CV wg definicji badacza
  - Czas do wystąpienia migotania przedsionków
- Inne punkty końcowe raportowane w zidentyfikowanych publikacjach:**
- Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca, zgodnie z kryteriami Hicksa
  - Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, z wyłączeniem śmierci o nieustalonej przyczynie (*undetermined death*) lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca
  - Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, z wyłączeniem śmierci o nieustalonej przyczynie (*undetermined death*) lub pogorszenie niewydolności serca, które definiowano jako hospitalizację z powodu HF (kryteria Hicksa) lub pilna wizyta z powodu HF wymagające leczenia dożylnego
  - Rozszerzony I-rzędowy punkt końcowy – zdefiniowany jako czas do intensyfikacji ambulatoryjnego leczenia diuretycznego, pilnej pomocy medycznej lub wizyty na SOR, które wymagają podania dożylnego leczenia diuretycznego, zgonu z przyczyn CV lub hospitalizacji z powodu HF
  - Pogorszenie HF
  - Zgon z przyczyny CV, z wyłączeniem śmierci o nieustalonej przyczynie (*undetermined death*)
  - Zgon z przyczyny CV (poszczególne rodzaje)
  - Zgon z przyczyny innej niż CV (poszczególne rodzaje)
  - Zgon bez względu na przyczynę lub hospitalizacja z przyczyny CV
  - Zgon bez względu na przyczynę lub hospitalizacja z powodu HF

- Czas do pierwszej hospitalizacji z przyczyny CV
- Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) hospitalizacji bez względu na przyczynę
- Całkowita liczba hospitalizacji wymagających podania dożylnego leków moczopędnych
- Całkowita liczba hospitalizacji wymagających podania dożylnie wazopresorów lub leków inotropowych „+”
- Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) hospitalizacji z przyczyny CV
- Czas do pierwszej, zarejestrowanej przez badacza hospitalizacji z powodu HF
- Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF wymagającej podania dożylnie wazopresorów lub leków inotropowych „+” lub interwencji mechanicznej lub chirurgicznej
- Całkowita liczba hospitalizacji z powodu HF wymagającej podania dożylnie wazopresorów lub leków inotropowych „+” lub interwencji mechanicznej
- Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF wymagającej leczenia na oddziale kardiologicznym lub oddziale intensywnej opieki medycznej
- Całkowita liczba hospitalizacji z powodu HF, wymagających opieki na oddziale kardiologicznym lub oddziale intensywnej opieki medycznej
- Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) wizyt na SOR lub izbie przyjęć z powodu pogorszenia HF
- Czas trwania hospitalizacji związanej z HF
- Czas do pierwszej wizyty na izbie przyjęć lub SOR z powodu pogorszenia HF wymagającego leczenia dożylnego
- Czas do pierwszej kwalifikowanej hospitalizacji z powodu HF lub wizyty na SOR lub izbie przyjęć z powodu pogorszenia HF wymagającego leczenia dożylnego
- Czas do zgonu CV, kwalifikowanej hospitalizacji z powodu HF lub wizyty na SOR lub izbie przyjęć z powodu pogorszenia HF wymagającego leczenia dożylnego
- Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) wizyt na izbie przyjęć lub SOR z powodu pogorszenia HF
- Czas do pierwszej wizyty w ramach badania, w trakcie której zgłoszono intensyfikację leczenia diuretykami
- Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) wizyt w ramach badania, w trakcie których zgłoszono okresową intensyfikację leczenia diuretykami
- Kwalifikowane hospitalizacje z powodu HF – pacjenci hospitalizowani 1-krotnie
- Kwalifikowane hospitalizacje z powodu HF – pacjenci hospitalizowani 2-krotnie
- Kwalifikowane hospitalizacje z powodu HF – pacjenci hospitalizowani 3-krotnie
- Liczba hospitalizacji (pierwsze i kolejne) wymagających wyłącznie podania leków moczopędnych p.o. lub i.v.
- Liczba hospitalizacji (pierwsze i kolejne) wymagających zastosowania leków rozszerzających naczynia krwionośne
- Liczba hospitalizacji (pierwsze i kolejne) wymagających podania wazopresorów i.v. lub leków o działaniu inotropowo „+”
- Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) wizyt na SOR lub izbie przyjęć z powodu HF wymagającej leczenia i.v. – pacjenci, którzy wymagali wizyty na SOR lub izbie przyjęć 1-krotnie
- Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) wizyt na SOR lub izbie przyjęć z powodu HF wymagającej leczenia i.v. – pacjenci, którzy wymagali wizyty na SOR lub izbie przyjęć 2-krotnie
- Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) wizyt na SOR lub izbie przyjęć z powodu HF wymagającej leczenia i.v. – pacjenci, którzy wymagali wizyty na SOR lub izbie przyjęć 3-krotnie
- Liczba pacjentów, u których zintensyfikowano leczenie diuretykami względem poprzedniej wizyty w badaniu
- Całkowita liczba wizyt w ramach badania, podczas których zgłoszono intensyfikację leczenia diuretykami względem poprzedniej wizyty w badaniu
- Liczba pacjentów, u których ograniczono leczenie diuretykami względem poprzedniej wizyty w badaniu
- Całkowita liczba wizyt w ramach badania, podczas których zgłoszono ograniczenie leczenia diuretykami względem poprzedniej wizyty w badaniu
- Pogorszenie czynności nerek – złożony punkt końcowy, zdefiniowany jako rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki lub trwałe zmniejszenie eGFR, o  $\geq 50\%$  lub do  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u pacjentów z wyjściową wartością eGFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub do  $< 10$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

	<p><a href="#">u pacjentów z wyjściową wartością eGFR &lt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> albo zgon z powodu schorzeń nerkowych</a></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schyłkowa choroba nerek – składowa pogorszenia czynności nerek</li> <li>▪ Głęboki lub trwały ubytek eGFR niespełniający kryteriów schyłkowej choroby nerek – składowa pogorszenia czynności nerek</li> <li>▪ Jakość życia i objawy choroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Istotna klinicznie poprawa (o ≥ 5, 10 i 15 pkt) w KCCQ-CSS, KCCQ-TSS i KCCQ-OSS w 12, 32 i 52 tyg.</li> <li>○ Istotne klinicznie pogorszenie (o ≥ 5 pkt) w KCCQ-CSS, KCCQ-TSS i KCCQ-OSS w 12, 32 i 52 tyg.</li> <li>○ <a href="#">Zmiana w KCCQ-CSS względem wartości wyjściowej w 12, 32 i 52 tyg.</a></li> <li>○ <a href="#">Zmiana w KCCQ-TSS względem wartości wyjściowej w 12 i 32 tyg.</a></li> <li>○ <a href="#">Zmiana w KCCQ-OSS względem wartości w 12 i 32 tyg.</a></li> <li>○ Zmiany w subdomenach KCCQ względem wartości wyjściowej w 12 i 32 tyg.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Inne surogatowe punkty końcowe raportowane w zidentyfikowanych publikacjach:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych i innych pomiarów względem wartości wyjściowej: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HbA1c u chorych z cukrzycą</li> <li>○ Hematokryt</li> <li>○ Masa ciała</li> <li>○ <a href="#">Skurczowe ciśnienie krwi</a></li> <li>○ Kwas moczowy</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo</b></p> <p><b>Punkty końcowe dostępne wyłącznie w analizie podgrup wg LVEF (nieocenione w populacji ITT lub zbliżonej):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <a href="#">Hospitalizacja z powodu HF, pierwsza i kolejne, lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej</a></li> <li>▪ <a href="#">Rozkurczowe ciśnienie krwi, zmiana względem wartości wyjściowej</a></li> </ul>
--	--

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

***Uwaga 1 Analiza ekonomiczna nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej (§5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia)***

***Uzasadnienie: W rozdziale 8. AE dla części tabel nie wskazano, czy wartości parametrów zawierają korektę o średnią cenę punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej (por. tab. 43 [gdzie gwiazdką zaznaczono uwzględnienie wyceny] oraz tab. 45-46 [gdzie takiej informacji brakuje]).***

**Odpowiedź wnioskodawcy:**

W rozdziale 8. AE w tabeli 45 w kolumnie „Średni jednostkowy koszt hospitalizacji” przedstawiono średnie wartości jednostek hospitalizacji wyrażone w punktach. W tabeli 46 w kolumnie „Koszty opieki szpitalnej” również przedstawiono średnie wartości jednostek hospitalizacji wyrażone w punktach, natomiast w kolumnie „Średni koszt leczenia zdarzenia niepożądanego” przedstawiono podsumowane wartości kosztowe (z uwzględnieniem średnich wycen punktów rozliczeniowych świadczeń opieki zdrowotnej przedstawionych w tabeli 37) leczenia uwzględnionych w analizie AEs (tj. kosztów w kategorii „AOS – wizyty ambulatoryjne [W11, W12]” dla zdarzeń leczonych w ramach opieki

ambulatoryjnej oraz „SZP - wartości hospitalizacji do grup JGP” dla zdarzeń wymagających hospitalizacji), przy uwzględnieniu przyjętego odsetka pacjentów, którzy w przypadku wystąpienia danego AEs będą wymagali leczenia szpitalnego.

***Uzasadnienie: Dla tabeli 48 zacytowano również niewłaściwe źródło – wskazane zarządzenie 57/2023/DSOZ odnosi się do ambulatoryjnej opieki specjalistycznej – właściwym jest zarządzenie 37/2024/DSOZ (aktualnie 107/2024/DSOZ z dnia 28.10.2024 r.).***

#### Odpowiedź wnioskodawcy:

Istotnie, dla tabeli 48 omyłkowo zacytowano niewłaściwe źródło. Zgodnie z uwagą, powinno zostać zacytowane zarządzenie 37/2024/DSOZ (aktualnie 107/2024/DSOZ z dnia 28.10.2024 r.). Właściwe źródło zacytowano w modelu farmakoeconomicznym, będącym załącznikiem do wniosku refundacyjnego.

***Uzasadnienie: Koszty określone w tab. 45 i 48 nie znajdują odpowiedników w zarządzeniu 1/2022/DSOZ (gdzie przykładowo JGP-K35 dla zdarzenia Cukrzyca z powikłaniami i inne stany hipoglikemiczne ma wartość punktową 2 599) i 37/2024/DSOZ (gdzie odpowiedni JGP-K40 Cukrzyca z powikłaniami i inne stany zaburzeń glikemii ma wartość punktową 3 467). W tej samej tabeli w pierwszym wierszu wskazano „Liczba hospitalizacji w grupie w 2020 roku” – dane w kolejnych wierszach odnoszą się jednak do informacji z roku 2023.).***

#### Odpowiedź wnioskodawcy:

W tabeli 45 przedstawiono przypisane do każdego z uwzględnionych AEs średnie wartości jednostek hospitalizacji wyrażone w punktach, zaczerpnięte z opublikowanych przez NFZ danych dotyczących refundacji świadczeń w ramach systemu JGP (poprzez portal [statystyki.nfz.gov.pl](https://statystyki.nfz.gov.pl)), dlatego też wartości te są różne od wartości punktowych przedstawionych w zarządzeniach 1/2022/DSOZ i 37/2024/DSOZ. Istotnie, we wskazanym pierwszym wierszu tabeli „Liczba hospitalizacji w grupie w 2020 roku” rok 2020 został zamieszczony omyłkowo – dane w kolejnych wierszach odnoszą się do najbardziej aktualnych liczb hospitalizacji dostępnych na portalu [statystyki.nfz.gov.pl](https://statystyki.nfz.gov.pl), tj. danych z roku 2022 dla JGP: „K26 Zaburzenia wodno-elektrolitowe” i „K35 Cukrzyca z powikłaniami i inne stany hipoglikemiczne” oraz z roku 2023 dla pozostałych uwzględnionych JGP.

W tabeli 48 przedstawiono wartości kosztowe średnich wartości jednostek hospitalizacji zaczerpnięte z opublikowanych przez NFZ danych dotyczących refundacji świadczeń w ramach systemu JGP (poprzez portal [statystyki.nfz.gov.pl](https://statystyki.nfz.gov.pl)), zaktualizowane o średnie wyceny punktów rozliczeniowych świadczeń opieki zdrowotnej przedstawionych w tabeli 37.

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

***Uwaga 1*** Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie, art. 25a pkt 14 lit. c i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy o refundacji, zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. a Rozporządzenia)

**Uzasadnienie:** Oszacowania nie przedstawiono w podziale na lata horyzontu analizy (patrz również §5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).

**Odpowiedź wnioskodawcy:**

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, w podziale na lata horyzontu analizy (tj. od 1 kwietnia 2025 r. do 31 marca 2029 r.). Oszacowanie jest oparte o te same źródła, które przedstawiono w rozdziale 4.3 analizy wpływu na budżet płatnika (BIA).

Tabela 2. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, w podziale na lata horyzontu analizy.

Wskazanie	Liczba pacjentów			
	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
Leczenie dorosłych i dzieci w wieku $\geq 10$ lat z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z dietą i aktywnością fizyczną: <ul style="list-style-type: none"><li>w monoterapii, kiedy nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji,</li><li>w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy</li></ul>	1 496 341	1 545 132	1 593 923	1 642 714
Stosowanie u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca	713 597	726 119	738 635	751 144
Stosowanie u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek	141 240	147 948	154 974	162 335
<b>Maksymalna liczebność populacji wszystkich pacjentów, u których możliwe jest zastosowanie leku Jardiance®</b>	<b>2 351 178</b>	<b>2 419 199</b>	<b>2 487 532</b>	<b>2 556 193</b>

***Uwaga 2*** Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie, art. 25a pkt 14 lit. c i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy o refundacji, zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. c Rozporządzenia).

**Uzasadnienie:** Oszacowania nie przedstawiono w podziale na lata horyzontu analizy (patrz również §5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia)

**Odpowiedź wnioskodawcy:**

Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana prezentuje stan istniejący, tj. prognozę liczby pacjentów, u których lek stosowany jest obecnie, w roku

aktualnym. Z uwagi na niedawne objęcie refundacją oraz późniejsze poszerzenie wskazań empagliflozyny i dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej niewydolności serca oraz przewlekłej choroby nerek, udział rynkowy „flozyn” ulega ciągłym zmianom, wobec czego nie jest możliwe rzeczywiste oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana w kolejnych latach przyjętego horyzontu analizy.

***Uwaga 3 Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie, art. 25a pkt 14 lit. c i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy o refundacji, zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (§ 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia)***

***Uzasadnienie: Oszacowania nie przedstawiono w podziale na lata horyzontu analizy (patrz również §5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).***

#### **Odpowiedź wnioskodawcy:**

Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, prezentuje stan istniejący, tj. prognozę kosztów ponoszonych na leczenie obecnie, w roku bieżącym. Oszacowania wydatków dla stanu aktualnego w podziale na lata horyzontu analizy odpowiadają wydatkom prognozowanym w scenariuszu istniejącym, stanowiącym przedłużenie na kolejne lata stanu obecnego.

***Uwaga 4 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. (§5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia)***

***Uzasadnienie: Wartości oszacowanych w § 6 ust. 1 pkt 1 lit. a, § 6 ust. 1 pkt 1 lit. c i § 6 ust. 1 pkt 3 nie przedstawiono w podziale na lata horyzontu analizy.***

#### **Odpowiedź wnioskodawcy:**

Uwaga jest powtórzeniem uwag 1-3 przedstawionych powyżej. Odpowiedzi na każdą z uwag udzielono kolejno powyżej.

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



***Uwaga 1) Analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).***

***Uzasadnienie: Podano niedziałające linki: w APD do pozycji: FDA Jardiance 2022, NET 2020; w AKL: URPL 2015, URPL 2016a, URPL 2016b, URPL 2019.***

#### Odpowiedź wnioskodawcy:

- a) Niedziałające linki do pozycji w piśmiennictwie AKL.

Skorygowane referencje do podanych w piśmie pozycji w piśmiennictwie AKL zamieszczono w tabeli poniżej. W przypadku komunikatów bezpieczeństwa, które nie są już dostępne w serwisie URPL, podano linki do serwisów internetowych innych udostępniających je instytucji. Ponadto wszystkie rozpatrywane komunikaty URPL załączono w formie elektronicznej do niniejszego pisma.

Tabela 3. Uzupełnienie piśmiennictwa w AKL (niedziałające linki).

<b><i>URPL 2015</i></b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Ryzyko wystąpienia kwasicy ketonowej podczas leczenia inhibitorami transportera SGLT2. Jardiance (empagliflozyna), Synjardy (empagliflozyna/metformina), Forxiga (dapagliflozyna), Xigduo (dapagliflozyna/metformina), Invokana (kanagliflozyna), Vokanamet (kanagliflozyna/metformina). Data opublikowania komunikatu: 09.07.2015 r. Dostęp on-line: <a href="http://www.oipip.gorzow.pl/index_pliki/akt/7907_15%20OIPiP_biuletyn_20151030.pdf">http://www.oipip.gorzow.pl/index_pliki/akt/7907_15%20OIPiP_biuletyn_20151030.pdf</a> Data ostatniego dostępu: 04.11.2024 r.
<b><i>URPL 2016a</i></b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Uzupełnione zalecenia dotyczące ryzyka cukrzycowej kwasicy ketonowej podczas leczenia inhibitorami SGLT2. Forxiga (dapagliflozyna), Xigduo (dapagliflozyna/metformina), Jardiance (empagliflozyna), Synjardy (empagliflozyna/metformina), Invokana (kanagliflozyna), Vokanamet (kanagliflozyna/metformina). Data opublikowania komunikatu: 10.03.2016 Dostęp on-line: <a href="https://oipip.opole.pl/wp-content/uploads/2016/04/aktualnosc_cukrzycowa_kwasica_ketonowa.pdf">https://oipip.opole.pl/wp-content/uploads/2016/04/aktualnosc_cukrzycowa_kwasica_ketonowa.pdf</a> Data ostatniego dostępu: 04.11.2024 r.
<b><i>URPL 2016b</i></b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Informacja z dnia 23.03.2016 r. w sprawie zaleceń EMA mających na celu zminimalizowanie ryzyka kwasicy ketonowej w trakcie stosowania inhibitorów SGLT2 w leczeniu cukrzycy. Dostęp on-line: <a href="https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/informacja-z-dnia-23032016-r-w-sprawie-zalece%2084-ema-maj%2085cych-na-celu-zminimalizowanie-ryzyka-kwasicy">https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/informacja-z-dnia-23032016-r-w-sprawie-zalece%2084-ema-maj%2085cych-na-celu-zminimalizowanie-ryzyka-kwasicy</a> Data ostatniego dostępu: 04.11.2024 r.
<b><i>URPL 2019</i></b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Stosowanie inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (ang. <i>Sodium-Glucose Cotransporter 2</i> , SGLT2) – ryzyko zgorzeli Fourniera (martwicze zapalenie powięzi krocza). Data opublikowania komunikatu: 21.01.2019 Dostęp on-line: <a href="https://www.astrazeneca.pl/content/dam/az-pl/pliki/DHPC_SGLT2i_ryzyko_zgorzeli_Fourniera_2019-01-12.pdf">https://www.astrazeneca.pl/content/dam/az-pl/pliki/DHPC_SGLT2i_ryzyko_zgorzeli_Fourniera_2019-01-12.pdf</a> Data ostatniego dostępu: 04.11.2024 r.

b) Niedziałające linki do pozycji w piśmiennictwie APD.

Skorygowane referencje do podanych w piśmie pozycji w piśmiennictwie APD zamieszczono w tabeli poniżej. W przypadku linków, które nie są już dostępne podano linki do serwisów internetowych innych udostępniających je instytucji.

Tabela 4. Uzupełnienie piśmiennictwa w APD (nie działające linki).

<b>FDA Jardiance 2022</b>	ACC News Story. FDA Update: Empagliflozin Approved to Reduce Risk of CV Death, HF Hospitalization. Data opublikowania komunikatu: Feb 24, 2022 Dostęp on-line: <a href="https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2022/02/24/19/23/FDA-Update-Empagliflozin-Approved-to-Reduce-Risk-of-CV-Death-HF-Hospitalization">https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2022/02/24/19/23/FDA-Update-Empagliflozin-Approved-to-Reduce-Risk-of-CV-Death-HF-Hospitalization</a> Data ostatniego dostępu: 04.11.2024 r.
<b>NET 2020</b>	Niewydolność serca w Polsce. Realia, koszty, sugestie poprawy sytuacji. Grudzień 2020. Dostęp on-line: <a href="https://opiekafarmaceutyczna.org/wp-content/uploads/2021/02/Raport-Niewydolnos%CC%81c%CC%81-Serca-w-Polsce.pdf">https://opiekafarmaceutyczna.org/wp-content/uploads/2021/02/Raport-Niewydolnos%CC%81c%CC%81-Serca-w-Polsce.pdf</a> Data ostatniego dostępu: 04.11.2024 r.

***Uwaga 2) Analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).***

***Uzasadnienie: W BIA oraz APD powołano się na opinie anonimowych ekspertów. Proszę o podanie danych osobowych tych ekspertów.***



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

*Uwzględnienie w analizie klinicznej badań opublikowanych po dacie złożenia wniosku refundacyjnego:*

*o Wang F, Li C, Cui L, Gu S, Zhao J, Wang H. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors*

*on cardiovascular and cerebrovascular diseases: a meta-analysis of controlled clinical trials. Front Endocrinol (Lausanne). 2024 Aug 23;15:1436217. doi: 10.3389/fendo.2024.1436217.*

*o Wang X, He M, Jin D, Sun C, Lu H. Effect of SGLT-2 inhibitors on acute kidney injury in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Diabetol Metab Syndr. 2024 Aug 27;16(1):207. doi: 10.1186/s13098-024-01446-1.*

Odpowiedź wnioskodawcy:

Jak zaznaczono w przedmiotowym piśmie Prezesa AOTMiT, wspomniane artykuły zostały opublikowane po dacie złożenia wniosku, wobec czego nie mogły być uwzględnione w systematycznym wyszukiwaniu do złożonej AKL. W związku z prośbą Prezesa AOTMiT publikacje te poddano analizie pod względem spełnienia kryteriów włączenia do wykonanego przeglądu opublikowanych przeglądów systematycznych, uzyskując następujące wyniki:

**Wang F, Li C, Cui L, Gu S, Zhao J, Wang H. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and cerebrovascular diseases: a meta-analysis of controlled clinical trials. Front Endocrinol (Lausanne). 2024 Aug 23;15:1436217. doi: 10.3389/fendo.2024.1436217** – metaanaliza niespełniająca kryteriów włączenia do przeglądu badań wtórnych, z uwagi na nieuwzględnienie poszukiwanej populacji pacjentów z HFpEF; do przeglądu włączano kontrolowane badania kliniczne oceniające wpływ terapii lekami z grupy SGLT-2i, bez względu na populację (wskazanie), o ile oceniały one wpływ terapii na występowanie chorób sercowo-naczyniowych lub chorób naczyń mózgowych; w pracy tej nie przeprowadzono żadnych analiz w subpopulacji pacjentów z wyjściowo występującą niewydolnością serca (HF ogółem, HFpEF lub HF z LVEF > lub  $\geq$  50%), a kryteria włączenia spełniło tylko jedno badanie z populacją, w której wszyscy pacjenci posiadali wyjściowe rozpoznanie HF (kohortowe badanie *Wei-Syun Hu 2023*) – w badaniu tym oceniano terapię lekiem z grupy SGLT2i ogółem i nie wymagano rozpoznania HF z zachowaną frakcją wyrzutową.

**Wang X, He M, Jin D, Sun C, Lu H. Effect of SGLT-2 inhibitors on acute kidney injury in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Diabetol Metab Syndr. 2024 Aug 27;16(1):207. doi: 10.1186/s13098-024-01446-1** – przegląd systematyczny z metaanalizą spełniający kryteria włączenia dla prac oceniających bezpieczeństwo. Celem przeglądu była ocena wpływu leczenia pacjentów z niewydolnością serca inhibitorami SGLT2 na występowanie ostrego uszkodzenia nerek (pierwszorzędowy punkt końcowy przeglądu); jako drugorzędowe punkty końcowe oceniono także występowanie niedociśnienia (hipotensji) i hipowolemii. Ogółem populacja, jak i interwencja oceniane w przeglądzie były szersze niż zdefiniowane w analizie własnej. W analizach podgrup wyszczególniono wyniki w podgrupie pacjentów leczonych empagliflozyną – w szerokiej populacji chorych z HF (bez względu na frakcję wyrzutową, jak również z uwzględnieniem pacjentów z ostrą HF), a także wyniki w populacji pacjentów z HFpEF – jednak bez wyodrębnienia chorych leczonych empagliflozyną. Ogółem w meta-analizach uwzględniono populację 25 172 pacjentów z HF, uczestniczących w 16 badaniach z randomizacją. Leczenie inhibitorem SGLT2i prowadziło do istotnej statystycznie, 28% redukcji ryzyka ostrej niewydolności nerek, w porównaniu do placebo (RR = 0,72 [95% CI: 0,61; 0,85]), przy braku istotnie zwiększonego ryzyka niedociśnienia (RR = 1,21 [95% CI: 0,87; 1,70]) lub hipowolemii (RR = 2,26 [95% CI: 0,70; 7,33]). Wyniki w podgrupach pacjentów z HFpEF i pacjentów leczonych empagliflozyną (podane w tabeli poniżej) były spójne z wynikami głównymi cytowanej pracy.

Tabela 5. Wyniki metaanalizy *Wang X 2024* w podgrupie pacjentów z HFpEF (leczenie inhibitorami SGLT-2i) i w podgrupie pacjentów leczonych empagliflozyną (populacja z HF)

Punkt końcowy	Podgrupa	Liczba	Liczba	RR (95% CI), p
---------------	----------	--------	--------	----------------

		badź	pacjentów	
Ostra niewydolność nerek	Pacjenci z HFpEF	5	13379	0,82 [0,66; 1,02]; p = 0,07
	Pacjenci leczeni empagliflozyną	8	11110	0,70 [0,57; 0,88]; p = 0,002
Niedociśnienie	Pacjenci z HFpEF	3	12562	1,46 [0,88; 2,42]; p = 0,14
	Pacjenci leczeni empagliflozyną	5	10611	1,21 [0,79; 1,86]; p = 0,38
Hipowolemia	Pacjenci z HFpEF	1	263	2,02 [0,18; 21,96]; p = 0,57
	Pacjenci leczeni empagliflozyną	1	324	2,00 [0,18; 21,84]; p = 0,57

Omówione wyniki i wnioski z cytowanego przeglądu są spójne z wynikami oceny bezpieczeństwa empagliflozyny we wnioskowanej populacji z HFpEF (LVEF >50%) w analizie własnej, w której nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia ostrej niewydolności nerek ani niedociśnienia (nie raportowano ryzyka hipowolemii). Dzięki zwiększeniu mocy statystycznej w omawianej metaanalizie wykazano istotną korzyść ze stosowania SGLT2i, w tym empagliflozyny, w postaci zmniejszenia ryzyka ostrej niewydolności nerek, niemniej – z uwagi na szeroką populację cytowanego przeglądu – nie jest jasne, na ile efekt ten występuje we wnioskowanej populacji pacjentów z przewlekłą HF i wyjściową wartością LVEF >50%. Danymi pozwalającymi na najbardziej precyzyjną ocenę ryzyka omawianych zdarzeń niepożądanych we wnioskowanej populacji chorych pochodzą z populacji ITT badania EMPEROR-Preserved i zostały uwzględnione w przedłożonej AKL.

*Uwzględnienie w analizie ekonomicznej nowych tablic trwania życia<sup>1</sup>, które były opublikowane przed złożeniem wniosku refundacyjnego (14.08.2024) i zakończeniem raportu AE (07.08.2024), jednakże po przeprowadzeniu wyszukiwania przez wykonawcę raportu (jako dostęp wskazano datę 22.07.2024).*

#### Odpowiedź wnioskodawcy:

W odpowiedzi na prośbę przeprowadzono obliczenia głównego wyniku analizy kosztów użyteczności, czyli wartości wskaźnika ICUR w każdej z uwzględnionych perspektyw (perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej, z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia proponowanego RSS) po uwzględnieniu nowych tablic trwania życia (za 2023 rok), a następnie porównano uzyskane wartości z wynikami ICUR uzyskanymi w AE – wyniki podsumowano w poniższej tabeli.

Perspektywa/wariant analizy	Wynik ICUR z AE Jardiance 2024	Wynik ICUR po uwzględnieniu nowych tablic trwania życia	Różnica (%)
Perspektywa płatnika publicznego, wariant z uwzględnieniem RSS	██████████	██████████	+1,6%
Perspektywa płatnika publicznego, wariant bez uwzględnienia RSS	76 735 zł/QALY	78 025 zł/QALY	+1,7%
Perspektywa wspólna płatnika i świadczeniobiorców, wariant z uwzględnieniem RSS	██████████	██████████	+1,6%

Perspektywa/wariant analizy	Wynik ICUR z AE Jardiance 2024	Wynik ICUR po uwzględnieniu nowych tablic trwania życia	Różnica (%)
Perspektywa wspólna płatnika i świadczeniobiorców, wariant bez uwzględnienia RSS	87 915 zł/QALY	89 393 zł/QALY	+1,7%

Po uwzględnieniu tablic trwania życia za 2023 rok wartości ICUR wzrosły o 1,6-1,7%. Obliczone wartości znajdują się znacznie poniżej ustawowego progu opłacalności kosztowej dla technologii lekowych w Polsce.

*W związku z równoległym procedowaniem wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Forxiga w tożsamym wskazaniu, proszę o przeprowadzenie dodatkowych porównań z dapagliflozyną.*

#### Odpowiedź wnioskodawcy:

Jako zaznaczono w analizach produkt leczniczy Jardiance (empagliflozyna) stanowi terapię dodaną (*add-on*) do leczenia standardowego (SoC, z ang. *standard of care*), zatem alternatywnym postępowaniem będzie kontynuacja dotychczas stosowanego leczenia standardowego (SoC) +/- placebo (stosowanego w badaniach celem zaślepienia empagliflozyny). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej leczenie SoC to leczenie stanowiące kontynuację dotychczas stosowanego leczenia standardowego, prowadzone zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, a więc obejmujące włączenie leków kontrolujących objawy choroby opisanych powyżej (przede wszystkim beta-blokerów, MRA, ACEI, ARB, ARNI - przy czym rekomendowane w wytycznych i stosowane w badaniu *EMPEROR-Preserved* ARNI nie były refundowane w momencie tworzenia analiz) oraz terapię chorób współistniejących.

W momencie złożenia analiz w populacji tej nie były objęte inne inhibitory SGLT-2, w tym dapagliflozyna; nie stanowi ona również SoC, gdy podobnie jak empagliflozyna jest ona dodawana do stosowanej przez chorego terapii podstawowej.

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 obliguje wnioskodawców do porównania się w ramach analiz z wszystkimi wskazanymi w wytycznych technologiami opcjonalnymi, a zwłaszcza z technologiami nierefundowanymi, a więc niestanowiącymi rzeczywistej praktyki klinicznej.

W odniesieniu do proponowanej w piśmie możliwości porównania z dapagliflozyną 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 fozyny uzyskiwały refundację w tych samym wskazaniach refundacyjnych, w procesach oceny nie stanowią komparatorów dla siebie.

Ponadto ujednoczanie wskazań w poszczególnych populacjach dla fozyn 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 wartości frakcji wyrzutowej, należy refundować empagliflozynę czy dapagliflozynę, ale czy empagliflozyna jako przedstawiciel klasy leków (i ogólnie fozyny) powinny być refundowane. Niemniej jednak, ogólnie inhibitory SGLT-2 są traktowane w wytycznych jako jedna grupa, o podobnej skuteczności co ma odzwierciedlenie również w obecnej praktyce refundacyjnej – nie należy się więc spodziewać istotnych różnic pomiędzy tymi terapiami w poszerzonej populacji.

W odpowiedzi na prośbę Agencji przeprowadzono porównanie rocznych kosztów farmakoterapii empagliflozyną (EMPA) i dapagliflozyną (DAPA) w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA), przyjmując:

- zalecane dawkowanie fozyn: 10 mg/d empagliflozyny i 10 mg/d dapagliflozyny;
- 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] );
- cenę zbytu netto leku Forxiga zgodnie z obowiązującym wykazem leków refundowanych (MZ 18/09/2024); ze względu na brak jawnych danych dotyczących indywidualnych instrumentów dzielenia ryzyka dla leków aptecznych, cenę komparatora przyjęto na poziomie ceny urzędowej również w wariancie z RSS dla wnioskowanej technologii;
- podstawę limitu w grupie zgodnie ze stanem aktualnym (Forxiga);
- stosowanie leków w ramach wykazu 65+ u 69,9% świadczeniobiorców, zgodnie z danymi w badaniu *EMPEROR-Preserved*;
- brak uwzględnienia kosztów SoC (koszty te uznano za nieróżniące z uwagi na brak dowodów na różnice w zużyciu leków stosowanych w standardowej terapii przewlekłej niewydolności serca w ramionach EMPA i DAPA);
- uwzględniając wprowadzenie od stycznia 2025 r. wzrostu marży detalicznej.

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

Tabela 6. Analiza minimalizacji kosztów EMPA względem DAPA; z uwzględnieniem RSS dla Jardiance.

Interwencja	Wspólna (PPP+P)	Płatnika (PPP)	świadczeniobiorców
Empagliflozyna (Jardiance)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dapagliflozyna (Forxiga)	1 950,19 zł	1 774,10 zł	176,09 zł
<b>Różnica (EMPA vs DAPA)</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 7. Analiza minimalizacji kosztów EMPA względem DAPA; bez uwzględnienia RSS dla Jardiance.

Interwencja	Wspólna (PPP+P)	Płatnika (PPP)	świadczeniobiorców
Empagliflozyna (Jardiance)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dapagliflozyna (Forxiga)	1 950,19 zł	1 774,10 zł	176,09 zł
<b>Różnica (EMPA vs DAPA)</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 (30,1%) i pełną refundację w ramach wykazu D2 u osób starszych (65+ lat; 69,9%). 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.

Tabela 8. Progowe ceny zbytu netto Jardiance względem Forxiga; z uwzględnieniem RSS dla Jardiance.

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

Tabela 9. Progowe ceny zbytu netto Jardiance względem Forxiga; bez uwzględnienia RSS dla Jardiance.

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

W związku z ogłoszeniem nowych szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020-2022 w dniu 30.10.2024 r.2 proszę o aktualizację danych dot. efektywności kosztowej w oparciu o nowy parametr progu opłacalności (217 641 zł).

Odpowiedź wnioskodawcy:

W odpowiedzi na prośbę przeprowadzono obliczenia ceny zbytu netto jednostkowych opakowań produktu leczniczego Jardiance® z uwzględnieniem nowego progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce (217 641 zł/QALY) – wyniki podsumowano w poniższej tabeli.

Wariant	PPP (wariant z RSS)	PPP (wariant bez RSS)	PPP+P (wariant z RSS)	PPP+P (wariant bez RSS)
Jardiance 28 tab x 10 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Jardiance 30 tab x 10 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Jardiance 14 tab x 10 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Jardiance 60 tab x 10 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W probabilistycznej analizie wrażliwości, przy gotowości do zapłaty równej aktualnej wysokości progu opłacalności (217 641 zł/QALY) empagliflozyna jest strategią kosztowo-efektywną z

prawdopodobieństwem

[REDACTED]

[REDACTED]

Z wyrazami szacunku,

[REDACTED]

[REDACTED]