



Forxiga[®] (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2

Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań

Autorzy raportu:

[Redacted]
[Redacted]

Adres do korespondencji:

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez AstraZeneca Pharma Poland.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

AstraZeneca Pharma Poland

ul. Postępu 18

02-676 Warszawa

tel. +48 (22) 874 35 00

fax +48 (22) 874 35 10

Spis treści

Spis treści.....	2
I. Uwagi do całości analiz.....	3
1 Uwaga nr 1.....	3
II W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji	7
2 Uwaga nr 2	7
III. W ramach analizy klinicznej	14
3 Uwaga nr 3	14
4 Uwaga nr 4	18
5 Uwaga nr 5	19
6 Uwaga nr 6	21
IV. W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA):	23
7 Uwaga nr 7	23
V. W ramach analizy ekonomicznej (AE)	24
8 Uwaga nr 8	24
9 Uwaga nr 9	30
10 Uwaga nr 10	31
11 Uwaga nr 11.....	32
VI. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA)	38
12 Uwaga nr 12	38
13 Uwaga nr 13	41
14 Uwaga nr 14.....	42
15 Uwaga nr 15	44
VII. W ramach wskazania źródeł danych.....	52
16 Uwaga nr 16	52
Wykaz załączników.....	54
Spis rysunków.....	55
Spis tabel	56
Bibliografia	58

I. Uwagi do całości analiz

1 Uwaga nr 1

W związku z faktem, iż analizy HTA przedłożone w ramach oceny leku Forxiga w 2023 r. dotyczyły wskazania bardzo zbliżonego do obecnego tj. cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (...) 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 niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz stosujących dwa lub więcej leki przeciwcukrzycowe z HbA1c $< 7,5\%$ i zachowały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, a także charakterystyki populacji.

Dodatkowo, wnioskodawca w proponowanym wskazaniu sugeruje stosowanie leku w przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą (...). Warto jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z wytycznymi PTD 2024 cele indywidualne w zakresie glikemii obejmują poziom HbA1C w przedziale od 6% do 8%. Wnioskodawca w przedstawionych analizach przyjmuje ogólny próg HbA1C $\geq 7\%$. W związku z tym cel HbA1C powinien być jednoznacznie określony we wskazaniu jako wartość progowa na poziomie 7%.

Zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30.10.2024 r. wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020-2022 w Polsce określona została na kwotę 72 547 PLN. Tym samym wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 217 641 PLN/QALY, z uwagi na powyższe proszę o zaktualizowanie analizy ekonomicznej względem nowego progu opłacalności.

ODPOWIEDŹ:

Wnioskowane wskazanie jest wskazaniem bardzo zbliżonym do poprzednio ocenianego przez AOTMIT, przy jednoczesnym zachowaniu identycznej strategii analitycznej.¹ Podsumowanie aktualizacji i nowych danych użytych w niniejszym wniosku w porównaniu do poprzednio ocenianego zebrano w poniższej tabeli. W obecnym wniosku pokazano zaktualizowane wyliczenia analiz ekonomicznych (AE i BIA) przy zaktualizowanych parametrach kosztowych, zmienionym progu opłacalności (dodatkowo w ramach obecnego uzupełnienia przeliczono wyniki analizy progowej AE przy uwzględnieniu najnowszego progu opłacalności - patrz dalsza część tego rozdziału), zaktualizowanej liczebności populacji docelowej oraz nowych warunkach finansowych dla DAPA, zarówno w zakresie ceny zbytu netto jak i warunkach RSS. Należy zwrócić uwagę na opinię przedstawiciela organizacji pacjenckiej, zamieszczone w AWA do poprzedniego zlecenia, wskazujące na potrzebę rozszerzenia wskazania refundacyjnego.²

Tab. 1. Zmiany w odniesieniu do wcześniejszego wniosku.

Analiza	Dane zaktualizowane	Nowe dane
APD	<p>Aktualizacja danych nt. chorobowości, zapadalności, zgonów wg IHME na 2021 r. (rozdz. 2.2) oraz współczynników DALY, YLL, YLD wg IHME na 2021 r. (rozdz. 2.2.1)</p> <p>Aktualizacja wytycznych klinicznych: PTD na 2024 r. (rozdz. 2.9.1), ADA na 2024 r. (rozdz. 2.9.2), AACE na 2023 r. (wcześniej AACE/ACE na 2020 r.; rozdz. 2.9.3), ESC na 2023 r. (wcześniej ESC i EASD 2019; rozdz. 2.9.4)</p> <p>Aktualizacja części z kroków (z wykorzystaniem nowych źródeł) szacowania populacji docelowej (rozdz. 2.10.1 i 2.10.2)</p> <p>Aktualizacja ChPL dla DAPA (rozdz. 3.1 i jego podrozdz.)</p> <p>Aktualizacja wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych (rozdz. 3.2.3) - nowe CADTH</p> <p>Aktualizacja wyszukiwania rekomendacji prezesa AOTM/AOTMiT dla dapagliflozyny i innych leków przeciwcukrzycowych w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 (rozdz. 3.2.4)</p> <p>Aktualizacja cen i poziomów odpłatności w odniesieniu do preparatów finansowanych ze środków publicznych w Polsce w cukrzycy (Aneks 1)</p>	<p>Dodanie w rozdz. 1 tabeli na temat refundacji dapagliflozyny w cukrzycy w krajach UE/EFTA (tab. 2) oraz przedstawienie wnioskowego wskazania na tle wskazań refundacyjnych, rejestracyjnego oraz wskazywanego w wytycznych klinicznych (tab. 3)</p> <p>3) dodanie kilku akapitów w rozdz. 2.2 nt. epidemiologii oraz rozdz. 2.2.1 na t. obciążenia choroba oraz rozdz. 2.6 nt. rokowania</p> <p>Dodanie zgodnie z uwagami do wcześniejszego wniosku wytycznych australijskich RACGP (rozdz. 2.9.9) oraz algorytmu postępowania farmakologicznego w T2DM wg ADS na 2024 r. (rozdz. 2.9.8)</p> <p>Nowe warunki cenowe, w tym uwzględnienie RSS (patrz rozdz. 3.2.2)</p>
AK	<p>Aktualizacja wyszukiwania dowodów klinicznych (rozdz. 3.3) - doszły 2 nowe abstrakty dla DAPA, ale dotyczące specyficznych podgrup</p> <p>Aktualizacja informacji dotyczących bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne (rozdz. 9)</p>	-
AE	<p>Aktualizacja parametrów kosztowych (rozdz. 5.2.6 i jego podrozdz. oraz rozdz. 5.2.6.2 i 5.2.6.3; w tym udziału w rynku SU wg nowych danych sprzedażowych - SA 14, rozdz. 5.4.1) oraz zmiany dotyczące częstości monitorowania (zgodnie z wytycznymi PTD 2024; rozdz. 5.2.6.1.6)</p> <p>Aktualizacja przeglądu badań ekonomicznych (odnaleziono i opisano 1 nowe badanie; rozdz. 5.3.1 i jego podrozdz.)</p> <p>Aktualizacja tablic życia wg GUS na 2023 r. (Aneks)</p>	<p>Wyliczenia przy zaktualizowanych parametrach kosztowych, nowym progu opłacalności oraz nowych warunkach cenowych DAPA, w tym przedstawienie wyników z uwzględnieniem RSS (we wcześniejszym wniosku nie było RSS)</p>
BIA	<p>Aktualizacja szacowania populacji docelowej w związku ze zmianami wskazań refundacyjnych i źródeł dla HF i PChN (rozdz. 3.1.2.2) oraz w następstwie oszacowania ostatecznej populacji do wyliczeń (rozdz. 3.1.4)</p> <p>Aktualizacja wielkości populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (rozdz. 3.1.3)</p> <p>Korekta sc. istniejącego i nowego w związku z aktualnymi wsk. refundacyjnymi i praktyką kliniczną (patrz tab. 22 w rozdz. 3.4)</p> <p>Aktualizacja parametrów kosztowych</p>	<p>Wyliczenia przy zaktualizowanych parametrach kosztowych, zmienionej liczebności populacji docelowej oraz nowych warunkach cenowych DAPA, w tym przedstawienie wyników z uwzględnieniem RSS (we wcześniejszym wniosku nie było RSS)</p>

Analiza	Dane zaktualizowane	Nowe dane
	(rozdz. 3.5.2 i jego podrozdz.; w tym udziału w rynku SU wg nowych danych sprzedażowych - SA 5, rozdz. 3.5.4) oraz zmiany dotyczące częstości monitorowania (zgodnie z wytycznymi PTD 2024; rozdz. 3.5.2.4)	

AACE - *American Association of Clinical Endocrinologists*; ACE - *Association of Clinical Endocrinologists*; ADS - *Australian Diabetes Society*; DALY - lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability adjusted life-years*); EASD - *European Association for the Study of Diabetes*; ESC - *European Society of Cardiology*; IHME - Instytutu Pomiaru i Oceny Zdrowia (ang. *Institute for Health Metrics and Evaluation*); PTD - Polskie Towarzystwo Diabetologiczne; RACGP - *Royal Australian College of General Practitioners*; YLD - lata przeżyte w niepełnosprawności (ang. *Disability adjusted Life Years*); YLL - utracone lata życia (ang. *Years of Life Lost*).

Nie ma badań klinicznych odpowiadających tak specyficznej populacji. Należy zauważyć, że populacja objęta wskazaniem refundacyjnym w Polsce została zawężona w odniesieniu do dostępnych dowodów klinicznych i wskazania rejestracyjnego dla dapagliflozyny w celu ograniczenia wpływu na budżet płatnika. Nie można w związku z tym oczekiwać globalnych dowodów dla obecnego rozszerzenia wynikającego z wcześniejszych sztucznych zawężeń refundacyjnych. Analogiczną strategię przyjęto w poprzednim zleceniu.¹

W odniesieniu do uwagi na temat jednoznacznego określenia we wskazaniu wartości progowej HbA_{1c}, Wnioskodawca pragnie zwrócić uwagę, iż niekontrolowana cukrzyca zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2024 r. oznacza utrzymywanie się poziomu HbA_{1c} pomimo zastosowanej terapii powyżej różnych wartości w zależności od różnych czynników w związku z indywidualizacją celów. Cel ogólny w zakresie glikemii określono w wytycznych na 7%, jednakże cele indywidualne w zakresie glikemii obejmują zakres HbA_{1c} od 6% do 8%. Przyjęcie celu sztywno na poziomie 7% wykluczyłoby specyficzne grupy pacjentów.

Poniżej przedstawiono przeliczone wyniki analizy progowej AE przy nowym progu opłacalności: 217 641 PLN/QALY - patrz tabele poniżej (wyniki dotyczą jedynie perspektywy łącznej NFZ i pacjenta¹).

¹ Dla dapagliflozyny w dodaniu do standardowej terapii stosowanej w docelowej populacji w porównaniu z placebo w dodaniu do standardowej terapii wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) jest niższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia na poziomie 3xPKB, tj. 190 380 PLN/QALY. Dapagliflozyna jest już refundowana w innych wskazaniach w ramach grupy limitowej, przy określonym i stałym limicie refundacyjnym. Z perspektywy płatnika, niezależnie od zwiększania kosztu dla dapagliflozyny, wartość refundacji będzie stała. Stąd, jeśli wyniki analizy kosztów użyteczności są poniżej progu opłacalności, to niezależnie od przyjętej ceny detalicznej (i niezależnie od analizowanej prezentacji leku) nie jest możliwe określenie kosztu i wyznaczenie ceny progowej, tj. ceny przy którym zostanie osiągnięty próg opłacalności (pułapem ograniczającym jest stały limit refundacyjny) z perspektywy NFZ, co ma miejsce w niniejszej analizie.

Tab. 2. Wyniki analizy progowej dla rozpatrywanych scenariuszy: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

Scenariusz	Analiza z RSS		Analiza bez RSS	
	Cena progowa*, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %	Cena progowa*, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
BC				
SA 1				
SA 2				
SA 3				
SA 4				
SA 5				
SA 6				
SA 7				
SA 8				
SA 9				
SA 10				
SA 11				
SA 12				
SA 13				
SA 14				

* cena zbytu netto za opakowanie dapagliflozyny, przy której współczynnik kosztów-użyteczności jest w przybliżeniu równy wysokości progu opłacalności, tj. 217 641 PLN/QALY.

Tab. 3. Wyniki analizy progowej dla DAPA vs PLA. Wariant nerkowy.

Perspektywa	Cena progowa*, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
NFZ		
NFZ+pacjenta		

* cena zbytu netto za opakowanie dapagliflozyny, przy której współczynnik kosztów-użyteczności jest w przybliżeniu równy wysokości progu opłacalności, tj. 217 641 PLN/QALY; ** analiza z RSS/ analiza bez RSS.

II W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji

2 Uwaga nr 2

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).

Wyjaśnienie: Analizy należy zaktualizować w następującym zakresie:

- w AKL nie uwzględniono przeglądów Luo 2024² i Yankach 2024³ (publikacja przed datą złożenia wniosku) oraz Abdelhady 2024⁴. W związku z powyższym, przegląd należy zaktualizować w zakresie badań wtórnych (w tym o przeglądy dotyczące porównania floczyn np. Sinha 2024⁵).

- w AKL w ramach aktualizacji, w związku z dużą ilością badań, zawężono badania RWE do badań, gdzie DAPA porównywana jest z placebo w populacji chorych obejmujących > 500 osób. Jednocześnie należy zauważyć, że ostatecznie do AKL włączono tylko 1 badanie RWE. Proszę o uwzględnienie w AKL pozostałych odnalezionych i odrzuconych badań RWE, z liczbą chorych poniżej 500 pacjentów. Ta sama uwaga dotyczy także odrzuconych badań pierwotnych oraz przeglądów, które nie zostały uwzględnione w AKL z powyższych powodów.

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 sprzedażowe⁶).

- Ponadto, ze względu na fakt, że proponowane rozszerzenie wskazania refundacyjnego obejmuje chorych z cukrzycą typu 2 stosujących jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz stosujących dwa lub więcej leki przeciwcukrzycowe z HbA1c <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 z HbA1c ≥7% stosujących jeden lek przeciwcukrzycowy etc.).

- W analizach brak jest informacji na temat [REDAKTOWANE]

- Ponadto w ramach opisu wytycznych klinicznych nie przedstawiono siły zaleceń oraz poziomu dowodów dla wszystkich dokumentów.

² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38362282>

³ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38766320>

⁴ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39364510>

⁵ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39429324>

⁶ <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8685.html> (data dostępu: 23.10.2024 r.)

ODPOWIEDŹ:**Ad. badań wtórnych**

Wymienione badania wtórne (Luo 2024³, Yankach 2024⁴, Abdelhady 2024⁵ i Sinha 2024⁶) nie spełniają kryteriów włączenia do analizy, dlatego nie uwzględniono ich w przeglądzie.

Badanie Luo 2024 nie spełnia kryteriów włączenia do analizy, ponieważ pierwszorzędowe PK nie dotyczą twardych PK (pierwszorzędom punktem końcowym był hematokryt, a drugorzędnym hemoglobina). Ponadto obejmuje niewłaściwą populację (badanie nie jest dedykowane chorym z CVD i cukrzycą).

Publikacja Yankach 2024 została odnaleziona i wykluczona z analizy na etapie przeglądu pełnych tekstów (patrz pozycja 86 w Spisie badań wykluczonych w rozdz. 14.6 Analizy klinicznej), ponieważ jest opracowaniem niesystematycznym – brak jest w niej informacji o liczbie osób przeszukujących bazy danych, co stanowi kryterium wykluczenia z analizy klinicznej. Ponadto należy zauważyć, że nie wnosi nowych danych klinicznych do przeprowadzonego przeglądu. Dotyczy nie tylko dapagliflozyny, ale i innych flozyn. Celem badania była analiza zbiorcza dla całej grupy łącznie (brak porównań między lekami) w oparciu o przedstawione wyniki dla każdej z nich. W przypadku dapagliflozyny włączono jedynie badanie DECALRE-TIMI 58 - publikację główną oraz 3 publikacje dotyczące wyników w specyficznych podgrupach badania.

Badanie Abdelhady 2024 nie spełnia kryteriów włączenia do przeglądu z następujących powodów: jest to opracowanie wtórne niesystematyczne (tylko 1 osoba wykonywała wstępną selekcję po tytułach i abstraktach), dotyczy populacji mieszanej (część z włączonych do tej analizy badań dedykowana jest specyficznym subpopulacjom - z HF, a więc wykluczonym z niniejszej analizy, a część badań jest szersza; docelowa populacja tej analizy to chorzy T2DM + HF), część z włączonych do tej analizy badań nie dotyczy DAPA we właściwej dawce (dotyczą nie tylko DAPA albo dotyczą DAPA w różnych dawkach).

Cel publikacji Sinha 2024 (metaanaliza sieciowa) stanowi porównanie bezpośrednie dapagliflozyny z empagliflozyną w odniesieniu do korzyści CV u chorych z T2DM. Należy tutaj zaznaczyć, że flozyny nie stanowią komparatora dla dapagliflozyny w niniejszym wskazaniu - są one obecnie refundowane w tym samym wskazaniu a nie we wskazaniu rozszerzonym w odniesieniu do obecnego (wnioskowanego), w związku z czym nie będą konkurowały z dapagliflozyną o nowych pacjentów, którzy zostaliby objęci refundacją w związku z rozszerzeniem obecnego wskazania. Ponadto badanie to nie spełnia kryteriów włączenia z następujących powodów: większość badań włączonych do Sinha 2024 nie spełnia kryteriów włączenia do niniejszej analizy - dotyczą albo niewłaściwej interwencji (EMPA, DAPA w niewłaściwej dawce), niewłaściwego komparatora (EMPA) albo cechuje je zbyt mała liczebność chorych (RWE z <500 leczonych DAPA).

Pomimo niespełniania kryteriów włączenia przez wymienione analizy, poniżej przedstawiono dodatkowo skrócony opis tych publikacji.

Celem badania Luo 2024 było porównanie wpływu różnych selektywnych inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2i; obejmowały one empagliflozynę, dapagliflozynę i kanagliflozynę w różnych dawkach) na hemoglobinę i hematokryt u pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM) za pomocą metaanalizy sieciowej (ang. *network meta-analysis*, NMA). W tym celu poszukiwano randomizowanych badań klinicznych (RCT) dotyczących SGLT2i u pacjentów z T2DM w bazach PubMed, Embase, *Cochrane Library* i *Web*

of Science od ich powstania do 1 lipca 2023 roku. Do oceny jakości włączonych badań wykorzystano narzędzie oceniające ryzyko stronniczości (ang. *risk of bias*, RoB), a do analizy danych zastosowano oprogramowanie R. Uwzględniono 22 doniesienia obejmujące łącznie 14 001 pacjentów z T2DM. Wyniki NMA wykazały, że w porównaniu z placebo, dapagliflozyna w dawkach 10 mg, 5 mg, 2 mg, 20 mg i 50 mg, kanagliflozyna w dawkach 100 mg i 300 mg oraz empagliflozyna w dawce 25 mg zwiększały hematokryt u pacjentów z T2DM, podczas gdy kanagliflozyna 100 mg, kanagliflozyna 200 mg, kanagliflozyna 300 mg zwiększały stężenie hemoglobiny u pacjentów z T2DM. W oparciu o uzyskane wyniki autorzy opracowania Luo 2024 wnioskuje, że SGLT2i może zwiększać poziom hematokrytu i hemoglobiny u pacjentów z T2DM.

Celem badania **Yankach 2024** była ocena wpływu inhibitorów SGLT2 na układ sercowo-naczyniowy u pacjentów z T2DM. W tym celu przeprowadzono przegląd systematyczny z wykorzystaniem opublikowanej literatury anglojęzycznej w bazach PubMed i *Google Scholar*. Włączono 15 badań RCT z udziałem 55 501 pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych inhibitorami SGLT2 - empagliflozyną, kanagliflozyną, dapagliflozyną, sotagliflozyną i ertugliflozyną. W przypadku dapagliflozyny jej skuteczność oceniano u pacjentów z ASCVD (arteriosklerotyczna choroba układu krążenia, ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*) lub zagrożonych jej wystąpieniem, w zależności od występowania lub nie niewydolności serca oraz od poziomu frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) a także w populacji osób starszych. Odnotowano zmniejszenie częstości występowania HHF (hospitalizacji z powodu niewydolności serca, ang. *hospitalization for heart failure*) lub zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz nieistotne zmniejszenie MACE (ciężki niepożądany incydent sercowo-naczyniowego, ang. *major adverse cardiac events*). Ponadto stwierdzono istotne zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelności z dowolnych przyczyn u pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with reduced ejection fraction*, HFrEF). Zgodnie z wnioskami autorów opracowania Yankach 2024 inhibitory SGLT2 mają korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy u pacjentów z T2DM i powinny być włączone do ich leczenia.

Przegląd systematyczny **Abdelhady 2024** miał na celu kompleksową ocenę wpływu inhibitorów SGLT-2 na wyniki sercowo-naczyniowe u dorosłych pacjentów z T2DM. Wyszukiwanie przeprowadzono w różnych bazach danych i rejestrach (PubMed/MEDLINE, *Cochrane Library*, *Google Scholar*, *ScienceDirect*, *International Standard Registered Clinical Trial Number (ISRCTN)* *ClinicalTrial.gov* i *ResearchGate*), zgodnie z wytycznymi PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) 2020. Uwzględniono badania opublikowane między styczniem 2019 r. a 6 czerwca 2024 r., w których oceniano wpływ inhibitorów SGLT-2 na wyniki sercowo-naczyniowe u dorosłych z T2DM. Do przeglądu włączono 25 badań (22 randomizowane badania kliniczne, 3 badania kohortowe). Większość włączonych badań wykazała niskie ogólne ryzyko błędu systematycznego, chociaż niektóre badania obserwacyjne miały pewne ograniczenia. W badaniach analizowano wpływ różnych inhibitorów SGLT-2, w tym empagliflozyny, kanagliflozyny, dapagliflozyny i innych, na sercowo-naczyniowe punkty końcowe, takie jak hospitalizacje związane z niewydolnością serca, śmiertelność, struktura i funkcja serca oraz biomarkery. Wyniki opisano skrótowo (w tabeli) dla każdego z włączonych badań. Zgodnie z wnioskami autorów publikacji Abdelhady 2024 przedstawione przez nich wyniki sugerują, że inhibitory SGLT-2 mogą mieć korzystny

wpływ na zmniejszenie ryzyka hospitalizacji związanych z niewydolnością serca i potencjalnie poprawę innych wyników sercowo-naczyniowych u pacjentów z T2DM.

Badanie **Sinha 2024** miało na celu bezpośrednie porównanie wyników sercowo-naczyniowych dapagliflozyny i empagliflozyny (w tym celu wykorzystano metaanalizę sieciową). Przeprowadzono kompleksowe przeszukiwanie literatury w bazach danych Scopus, Embase, PubMed i *Web of Science* do 5 sierpnia 2024 r., z uwzględnieniem zarówno randomizowanych badań klinicznych (RCT), jak i badań obserwacyjnych. Skupiono się na następujących punktach końcowych: poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *major adverse cardiovascular events*, MACE), migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation*, AF), śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*, MI) i hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. *heart failure*, HF). Kryteria włączenia do metaanalizy spełniło 12 badań. Analiza zbiorcza ujawniła kilka kluczowych wniosków. W szczególności, dapagliflozyna wykazała wyższą skuteczność w zapobieganiu migotaniu przedsionków w porównaniu z empagliflozyną. W porównaniu z placebo, zarówno dapagliflozyna, jak i empagliflozyna wykazywały większą skuteczność w zapobieganiu niekorzystnym efektom sercowo-naczyniowym u pacjentów z T2DM. Wyniki te potwierdzają korzyści sercowo-naczyniowe zarówno dapagliflozyny, jak i empagliflozyny u pacjentów z T2DM.

Ad. kryterium włączenia

Liczebność populacji wynika z chęci skupienia się na twardych punktach końcowych, ponadto należy zauważyć, że dostępne jest badanie RCT z dużą liczebnością chorych i przedstawienie badań RWE z mniejszą liczebnością nie ma uzasadnienia. Przedstawione badania - DECLARE-TIMI 58 (RCT, 17 160 pacjentów, mediana obserwacji 4,2 lata, tj. łączna liczba 69 547 pacjentolat)⁷ oraz Norhammar 2019 (RWE, 28 408 analizowanych pacjentów, 1,6 roku, tj. 45 434 pacjentolat)⁸ - są badaniami najbardziej wiarygodnymi dzięki wielkości populacji jaką objęły. Mają zatem największe znaczenie kliniczne i wagę statystyczną. Zbyt mała liczebność chorych nie była przyczyną wykluczenia badań wtórnych.

Ad. kosztów leczenia

Koszty dapagliflozyny nie zmieniły się w najnowszym Obwieszczeniu MZ⁹, a koszty terapii standardowej po uwzględnieniu aktualnego Obwieszczenia MZ i aktualnych komunikatów DGL¹⁰ itp. będą różniły się nieznacznie w porównaniu do przyjętych – ich wpływ na wyniki będzie pomijalny, tym bardziej, że leczenie standardowe stosowane jest również w ramieniu dapagliflozyny. Ponadto przeprowadzone różne analizy wrażliwości pokrywają możliwe odchylenia wyników analiz. W związku z powyższym, odstąpiono od aktualizacji analiz względem nowego Obwieszczenia MZ i komunikatu DGL, ponieważ koszty inkrementalne będą bardzo zbliżone do prezentowanych w pierwotnym raporcie.

Ad. wskazania

Wnioskowane wskazanie jest wskazaniem bardzo zbliżonym do wskazania z poprzedniego zlecenia przy identycznej strategii analitycznej,¹ zaakceptowanym przez AOTMiT (pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT¹¹), która tak samo jak niniejsza wyszczególnia dostępne

informacje na temat wnioskowanego wskazania - wielkość populacji docelowej oszacowano właśnie dla części rozszerzającej wskazanie w obu wnioskach a w oparciu o udział populacji po wcześniej stosowanych: 1 doustnym leku przeciwcukrzycowym (ang. *oral antidiabetic drug*, OAD), kilku OAD i insuliny (INS) obliczono średni koszt standardowej opieki użyty w modelu. Z kolei w odniesieniu do dowodów klinicznych nie ma badań odpowiadających tak specyficznej populacji. Należy zauważyć, że populacja objęta wskazaniem refundacyjnym w Polsce została zawężona w odniesieniu do dostępnych dowodów klinicznych i wskazania rejestracyjnego dla dapagliflozyny w celu ograniczenia wpływu na budżet płatnika. Nie można w związku z tym oczekiwać globalnych dowodów dla obecnego rozszerzenia wynikającego z wcześniejszych sztucznych zawężeń refundacyjnych. Ponadto obecnie we wnioskowanym wskazaniu nie ma we wskazaniu ograniczenia do HbA_{1c} do $\geq 7\%$.

Ad. RSS

W odniesieniu do uwagi dotyczącej RSS, informujemy, [REDAKTOWANE]

Ad. poziomu dowodów

W ramach opisu wytycznych klinicznych nie jest wymagane podanie siły zaleceń oraz poziomu dowodów dla poszczególnych dokumentów.

Niemniej jednakże poniżej uzupełniono najważniejsze w przypadku Polski zalecenia, tj. najnowsze zalecenia Polskiego Towarzystwa diabetologicznego z 2024 roku, o siłę zalecenia w kontekście doustnych leków przeciwhiperqlikemiczne, iniekcyjni agoniści receptora GLP-1 oraz GIP/GLP-1 w terapii cukrzycy typu 2.

System klasyfikacji dowodów z badań naukowych został przyjęty przez Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. *American Diabetes Association*, ADA) w Standardach leczenia cukrzycy.

Tab. 4. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg PTD 2024.

NAJWAŻNIEJSZE REKOMENDACJE
<ul style="list-style-type: none"> • Jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2 należy rozważyć w pierwszej kolejności inhibitory SGLT2 (flozyny) lub agonistów receptora GLP-1, lub metforminę. U pacjentów z udokumentowaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub współistnieniem wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego wybór powinien uwzględniać w pierwszej kolejności efekt sercowo-naczyniowy i nefroprotekcyjny leków. [A]
<ul style="list-style-type: none"> • Jeżeli leczenie rozpoczęto od monoterapii, która staje się niewystarczająca do osiągnięcia lub utrzymania docelowej wartości HbA_{1c}, należy dodać drugi lek przeciwhiperqlikemiczny. Decyzji tej nie należy odwlekać przez okres dłuższy niż 3-4 miesiące. [A]
<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego przy intensyfikacji

NAJWAŻNIEJSZE REKOMENDACJE	
leczenia powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. [A]	
<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca należy preferować flozyny, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania powinno się stosować agonistów receptora GLP-1. [A] 	
<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub licznymi czynnikami ryzyka należy rozważyć zastosowanie obu grup leków. Wczesna terapia skojarzona metforminą i/lub flozynami, i/lub agonistami receptora GLP-1 powinna być w wymienionych powyżej przypadkach rozważana u każdego pacjenta niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego. [A] 	
<ul style="list-style-type: none"> • U wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 2 należy dążyć do osiągnięcia indywidualnie zdefiniowanych celów - glikemicznego oraz masy ciała. [B] 	

Tab. 5. System klasyfikacji dowodów z badań naukowych w wytycznych PTD 2024.

Poziom dowodów	Opis
A	<p>Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych, kontrolowanych prób klinicznych z randomizacją o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dowody z właściwie przeprowadzonej wielośrodkowej próby klinicznej • dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych <p>Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine Uniwersytetu w Oksfordzie</p> <p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych, kontrolowanych prób klinicznych z randomizacją o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dowody z właściwie przeprowadzonej, jednośrodkowej lub wielośrodkowej próby klinicznej • dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych
B	<p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru • dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych <p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case-control)</p>

Poziom dowodów	Opis
C	<p>Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań</p> <ul style="list-style-type: none">• dowody z prób klinicznych z randomizacją z ≥ 1 poważnym lub ≥ 3 mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki• dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędu (takich jak seria przypadków porównana z historyczną grupą kontrolną)• dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków <p>Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem</p>
E	Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne

III. W ramach analizy klinicznej

3 Uwaga nr 3

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 „komparator dla dapagliflozyny we wnioskowanej populacji w warunkach polskich, bez względu na etap leczenia (tj. w terapii podwójnej, np. z metforminą lub insuliną i terapii potrójnej), stanowi placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowego leczenia (optymalizacja leczenia) (...)”.

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 (empagliflozyna, kanagliflozyna), jak i agoniści receptora GLP-1 (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 sercowo-naczyniowym wskazują również wytyczne PTD 2023.

Biorąc przy tym pod uwagę dotychczasowe finansowanie flozyn w tożsamym wskazaniu, należy podkreślić zasadność porównania dapagliflozyny względem empagliflozyny i kanagliflozyny (aktualnie empagliflozyna również podlega ocenie AOTMiT we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego dla produktu Forxiga).

Ponadto należy wskazać, iż zgodnie z wytycznymi PTD z 2024 r. w przypadku nieskuteczności terapii w modelu jedno lub dwulekowym z metforminą i/lub innym lekiem/lekami, zaleca się dołączenie w pierwszej kolejności inhibitora SGLT2 lub agonisty receptora GLP-1, a następnie dodanie jednego i następnie drugiego leku z klasy, która nie była dotychczas stosowana: metforminy, pochodnych sulfonilomocznika, inhibitora DPP-4, lub agonisty PPAR- γ , agonisty receptora GLP-1 lub inhibitora SGLT2. Możliwe jest także dołączenie insuliny bazowej.

Wydaje się zatem, że dodanie dapagliflozyny do nieskutecznej monoterapii u pacjentów, u których HbA1c wynosi $\geq 7\%$ powinno zostać porównane z dodaniem jednego z aktualnie refundowanych leków przeciwcukrzycowych, np. w schemacie dapagliflozyna + metformina vs. sulfonilomocznik + metformina, a następnie schemat metformina + pochodna sulfonilomocznika + insulina. Ponadto, biorąc pod uwagę zindywidualizowane podejście do pacjenta, wytyczne nie wykluczają również zastosowania leków z grupy DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna) w schematach dwu- i wielolekowych we wnioskowanej populacji (np. pacjentów z dużym ryzykiem hipoglikemii).

Tym samym analizy powinny zostać uzupełnione w zakresie terapii opcjonalnych. Proszę również o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych tak, aby zachowywały spójność w zakresie wybranych komparatorów.

ODPOWIEDŹ:

Wnioskowane wskazanie jest wskazaniem bardzo zbliżonym do poprzedniego przy identycznej strategii analitycznej i komparatorach, które otrzymało pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT.^{1,11}

Stosowanie konkretnych leków obniżających poziom glukozy w ramach terapii standardowej (w ramieniu placebo i dapagliflozyny) w badaniu klinicznym DECLARE-TIMI 58 zależało od decyzji lekarza prowadzącego. Zabroniono jedynie stosowania innych inhibitorów SGLT2, pioglitazonu lub rozyglitazonu. Gliptyny (iDPP-4), metformina, pochodne sulfonilomocznika i insulina zostały ponadto uwzględnione w częściach ekonomicznych.

W odniesieniu do sugerowanego przeprowadzenia porównania dapagliflozyny z innymi flozynami należy tutaj zaznaczyć, że flozyny nie stanowią komparatora dla dapagliflozyny w niniejszym wskazaniu - są one obecnie refundowane w tym samym wskazaniu a nie we wskazaniu rozszerzonym, które jest przedmiotem wniosku. Leki nie będą konkurowały z dapagliflozyną o nowych pacjentów, którzy zostaliby objęci refundacją w związku z rozszerzeniem obecnego wskazania (dotyczy to również agonistów receptora GLP-1), gdyż nie są obecnie refundowane we wnioskowanym wskazaniu i nie jest wiadome również, czy empagliflozyna uzyska refundację, gdyż samo złożenie wniosku tego nie oznacza. Dla kanagliflozyny nie są widoczne nowe zlecenia w AOTMiT.

Komparatorem w analizach jest kontynuacja dotychczasowego leczenia (placebo) – wybór komparatora został uzasadniony w rozdz. 4.1 w Analizie problemu decyzyjnego. Przy takim komparatorze w analizie klinicznej powszechnym jest w analizach ekonomicznych szacowanie kosztu terapii standardowej (w analizach wpływu na budżet często pojawiają się dodatkowe leki w porównaniu do analiz klinicznych). Ponadto podejście to zweryfikowano również przez AOTMiT w Zleceniu z 2020 r.¹², w oparciu o które dapagliflozyna jest refundowana we wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA_{1c} ≥ 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość.

Niemniej, zgodnie z prośbą o ujednoczenie komparatora, przeliczono wyniki w ramach analizy wrażliwości przy uwzględnieniu w analizach ekonomicznych (kosztów-użyteczności i wpływu na budżet) braku kosztów zakupu leków w ramach terapii standardowej. Uproszczenie ma na celu wskazanie wpływu DAPA wyłącznie jako typowej terapii add-on – bez wpływu na leczenie bazowe (koszty podania i monitorowania przyjęto identyczne dla ramienia PLA jak dla DAPA). Wyniki takiego skrajnie konserwatywnego wariantu, gdzie stosowanie dapagliflozyny jest kosztem dodatkowym w odniesieniu do placebo, przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 6. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla wariantu podstawowego (BC) i konserwatywnego (SA).

Scenariusz	PLA		DAPA		DAPA vs PLA		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
Analiza z RSS							
Perspektywa NFZ*							
BC							
SA							
Perspektywa łączna NFZ i pacjenta**							
BC							
SA							
Analiza bez RSS							
Perspektywa NFZ*							
BC							48 072
SA							58 081
Perspektywa łączna NFZ i pacjenta**							
BC							73 407
SA							85 365

* koszty terapii uwzględnione w perspektywie NFZ w BC/SA: PLA 565,50 PLN/rok/ 129,82 PLN/rok, ██████████;

** koszty terapii uwzględnione w perspektywie łącznej NFZ i pacjenta w BC/SA: PLA 768,46 PLN/rok/ 243,19 PLN/rok, ██████████

Tab. 7. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu podstawowego - analiza z RSS.

Scenariusz podstawowy	NFZ		Pacjent		NFZ+pacjent	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY, tys. PLN						
SCENARIUSZ NOWY, tys. PLN						
WPLYW NA BUDŻET, tys. PLN						
Koszty leków, tys. PLN						
w tym koszt DAPA, tys. PLN						
Koszty podania, tys. PLN						
Koszty monitorowania, tys. PLN						
Koszty zdarzeń CV, tys. PLN						

Tab. 8. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu podstawowego - analiza bez RSS.

Scenariusz podstawowy	NFZ		Pacjent		NFZ+pacjent	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY, tys. PLN						
SCENARIUSZ NOWY, tys. PLN						
WPLYW NA BUDŻET, tys. PLN					170 395	364 498
Koszty leków, tys. PLN						
w tym koszt DAPA, tys. PLN						
Koszty podania, tys. PLN						

Scenariusz podstawowy	NFZ		Pacjent		NFZ+pacjent	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty monitorowania, tys. PLN						
Koszty zdarzeń CV, tys. PLN						

Tab. 9. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu konserwatywnego - analiza z RSS.*

Scenariusz podstawowy	NFZ		Pacjent		NFZ+pacjent	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY, tys. PLN						
SCENARIUSZ NOWY, tys. PLN						
WPLYW NA BUDŻET, tys. PLN						
Koszt DAPA, tys. PLN						
Koszty zdarzeń CV, tys. PLN						

* brak różnicy w kosztach podania i monitorowania.

Tab. 10. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu konserwatywnego - analiza bez RSS.*

Scenariusz podstawowy	NFZ		Pacjent		NFZ+pacjent	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY, tys. PLN						
SCENARIUSZ NOWY, tys. PLN						
WPLYW NA BUDŻET, tys. PLN					197 567	422 636
Koszt DAPA, tys. PLN						
Koszty zdarzeń CV, tys. PLN						

* brak różnicy w kosztach podania i monitorowania.

4 Uwaga nr 4

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

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

ODPOWIEDŹ:

We wcześniejszych zleceniach dla dapagliflozyny odnaleziono wiarygodne bardzo duże badanie dotyczące oceny efektywności praktycznej dapagliflozyny Norhammar 2019 (28 408 analizowanych pacjentów, 1,6 roku, tj. 45 434 pacjentolat).⁸ Jest to zatem badanie dostarczające najbardziej wiarygodnych danych na temat efektywności praktycznej dapagliflozyny, dzięki wielkości i zdefiniowaniu populacji jaką objęło. Zniesienie zatem kryterium liczebności populacji (jest to choroba powszechna) nie ma zatem uzasadnienia. Włączane małe badania dla efektywności praktycznej nie wniosłoby do analizy istotnych dowodów klinicznych ani nie zmieniłoby wniosków z analizy. Szczególnie, że nawet randomizowane badanie kliniczne, DECLARE-TIMI 58, objęło prawie kilkadziesiąt tysięcy osób (17 160 pacjentów, mediana obserwacji 4,2 lata, tj. łączna liczba 69 547 pacjentolat).⁷ Tym bardziej ewentualna ocena bezpieczeństwa na tak mało licznych populacjach jak w badaniach wykluczonych z przeglądu (kryterium wykluczenia stanowiło mniej <500 chorych) nie miałyby istotnego znaczenia w porównaniu z pozostałymi opisanymi dowodami.

5 Uwaga nr 5

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu metodyki badania (§ 4 ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie przedstawiono charakterystyk badań włączonych do dodatkowych dowodów: DAPA-HF, DELIVER i DAPA-CKD. W analizie klinicznej nie zawarto też charakterystyki badań wykorzystanych w analizie ekonomicznej: UKPDS 68 oraz UKPDS 82. Z uwagi na fakt, iż w ramach analizy ekonomicznej część założeń i parametrów oparto o ww. badania proszę o przedstawienie ich charakterystyki oraz wyników w ramach analizy klinicznej.

ODPOWIEDŹ:

W związku z tym, iż w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano pojedyncze badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu (patrz rozdz. 4 Analizy klinicznej), w ramach dodatkowych dowodów przedstawiono badania rejestracyjne dla dapagliflozyny w pozostałych wskazaniach rejestracyjnych (nie wszyscy chorzy mieli cukrzycę) – badanie DAPA-HF („Dapagliflozyna i zapobieganie niepożądanym skutkom w niewydolności serca”, ang. *Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure*) dotyczące pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową,^{13,14} badanie DELIVER (ang. *Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure*) dotyczące pacjentów z niewydolnością serca i frakcją wyrzutową lewej komory > 40% (tj. utrzymaną frakcją wyrzutową)^{15,16} oraz badanie DAPA-CKD dotyczące pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.^{17,18}

Wszystkie z badań wymienionych powyżej nie zostały włączone do części głównej przeglądu, ponieważ nie były dedykowane chorym z CVD i cukrzycą typu 2. Zostały przedstawione jedynie w charakterze dodatkowym, uzupełniającym obraz dapagliflozyny. Wymóg opisu charakterystyk dotyczy badań włączonych, nie wykluczonych, stąd badania te zostały opisane skrótowo (patrz rozdz. 8.1.1, 8.1.2 i 8.1.3 Analizy klinicznej).

Badania UKPDS 68 i UKPDS 82 (ang. *United Kingdom Prospective Diabetes Study*) nie spełniają kryteriów włączenia do Analizy klinicznej (patrz rozdz. 3.1.1 wspomnianej analizy) – nie dotyczą dapagliflozyny. Są to modele symulacyjne (UKPDS 82 stanowi aktualizację UKPDS 68) służące do oszacowania wyników zdrowotnych pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 w ciągu całego życia. Są w związku z tym używane powszechnie w analizach ekonomicznych, nie klinicznych. Ponadto podejście to zweryfikowano również przez AOTMiT w Zleceniu z 2020 r., w oparciu o które dapagliflozyna jest refundowana we wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA_{1c} ≥ 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość. Ponadto w zleceniu z 2023 r. dotyczącym bardzo zbliżonego wskazania, identyczna strategia analityczna i

metodyka (ten sam model oparty na wymienionych badaniach UKPDS)¹ została zaakceptowana przez AOTMiT (pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT).¹¹

6 Uwaga nr 6

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 HbA_{1c}.

Nie przedstawiono też, z jakich konkretnie publikacji pochodzą zaprezentowane wyniki (brak źródła danych), co znacznie utrudnia weryfikację danych. Przy tabelach wynikowych proszę o wskazanie publikacji źródłowych.

ODPOWIEDŹ:

Mając na uwadze pierwszo- i drugorzędowe punkty kliniczne badania DECLARE-TIMI 58, do których należą przede wszystkim twarde punkty końcowe jak zgony i hospitalizacje, **każda zmiana powinna być traktowana jako istotna klinicznie**. Ponadto stosowanie dapagliflozyny w porównaniu z placebo przynosi korzyści w odniesieniu do redukcji poziomu HbA_{1c}, masy ciała i ciśnienia tętniczego (skurczowego i rozkurczowego), które przekładają się na twarde punkty końcowe – patrz niżej.

Szczegółowa analiza badania UKPDS¹⁹ wykazała, że istnieje liniowa zależność między śmiertelnością ogólną i spowodowaną cukrzycą oraz naczyniowymi powikłaniami cukrzycy a wartościami hemoglobiny glikowanej, glikemii i wielkością ciśnienia tętniczego.²⁰ U chorych z cukrzycą typu 2 ryzyko powikłań cukrzycowych jest silnie związane z hiperglikemią. Każde zmniejszenie HbA_{1c} może zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań, przy czym najniższe ryzyko obserwuje się u chorych z HbA_{1c} <6,0%. W ramach analizy post hoc badania UKPDS wykazano, że redukcja poziomu HbA_{1c} o 1 punkt procentowy przekłada się na redukcję: śmiertelności ogólnej o 14%, śmiertelności związanej z cukrzycą o 21%, powikłań mikronaczyniowych o 37%, amputacji (lub zgonów spowodowanych miażdżycą naczyń obwodowych) o 43%, udaru o 12%, niewydolności krążenia o 16%.¹⁹

Podstawowym celem nefarmakologicznego leczenia cukrzycy typu 2 jest dążenie do normalizacji masy ciała, jednak najczęściej stosowane leki przeciwcukrzycowe, np. pochodne sulfonilomocznika lub insulina, sprzyjają wzrostowi masy ciała, tym samym utrudniając uzyskanie optymalnej kontroli glikemii.²¹ Metaboliczne powikłania otyłości, stanowią istotne ryzyko rozwoju miażdżycy, w tym choroby wieńcowej i zawału serca.²² Z tego względu przy wyborze terapii należy uwzględnić także wpływ leczenia na masę ciała.

W badaniach epidemiologicznych wykazano ścisłą liniową zależność pomiędzy wysokością skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego a ryzykiem udaru mózgu i zawału serca. W metaanalizie MacMahon 1990²³ wykazano, że ciśnienie rozkurczowe wyższe o 5 mmHg wiąże się z 34% zwiększeniem ryzyka udaru mózgu i 21% zwiększeniem ryzyka zawału serca. Natomiast w metaanalizie Collins 1990²⁴ wykazano, że zmniejszenie ciśnienia rozkurczowego o 5-6 mmHg za pomocą leków hipotensyjnych zmniejsza ryzyko udaru o 38%, a ryzyko choroby wieńcowej - o 14%.

Tab. 11. Istotność kliniczna punktów końcowych.

Istotny klinicznie punkt końcowy	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki pochodzą z publikacji Wiviott 2019, zgodnie z informacją podaną w rozdz. 5 i 6 Analizy klinicznej.

IV. W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA):

7 Uwaga nr 7

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).

Wyjaśnienie: Z uwagi na obecne wskazanie refundacyjne dapagliflozyny 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 stosujących co najmniej dwa leki hipoglikemizujące, z HbA1c $\geq 7\%$ i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (rozszerzenie obecnie obowiązującego wskazania wyłącznie w zakresie poziomu HbA1c).

ODPOWIEDŹ:

Przedmiotem niniejszego wniosku są dorośli pacjenci z T2DM leczeni wcześniej co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym. Wskazujemy, że w analizę BIA wyniki zostały przedstawione w rozbiciu na populację po 1 OAD, kilku OADs i po insulinie.

V. W ramach analizy ekonomicznej (AE)

8 Uwaga nr 8

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

- a) *Zgodnie z założeniem wnioskodawcy dodatkowe koszty związane z przyrostem masy ciała naliczane są u pacjentów z BMI powyżej 20 kg/m². Podczas gdy zgodnie z przyjętymi normami nadwaga rozpoczyna się od BMI na poziomie 25 kg/m², a otyłość od 30 kg/m². Proszę o szersze wyjaśnienie naliczania dodatkowych kosztów u pacjentów o prawidłowym BMI.*
- b) *Założono, że refundacja leków z grupy inhibitorów DPP-4 (iDPP-4) jako alternatywnej terapii dla pochodnych sulfonilomocznika nie będzie modyfikować ścieżki terapeutycznej chorych. Nie przedstawiono uzasadnienia dla powyższego założenia. Niezbędne jest potwierdzenie powyższego założenia danymi z badań klinicznych.*
- c) *W modelu uwzględniono prawdopodobieństwo przerwania leczenia w pierwszym cyklu, przy czym nie wyjaśniono założeń dotyczących modelowania po przerwaniu leczenia.*
- d) *Nie wyjaśniono czy modelowano związek pomiędzy skutecznością kliniczną a zakończeniem terapii.*
- e) *Nie przedstawiono wartości parametrów dotyczących ryzyka umieralności.*
- f) *Dodatkowego wyjaśnienia wymaga także założenie, że pełny efekt terapeutyczny w postaci zmiany poziomu HbA1c uzyskiwany jest w ciągu 2 pierwszych lat. W przypadku dapagliflozyny jego wartość przyjęto na 12 m-cy, co oznacza, że część efektu terapeutycznego przypadająca na pierwszy rok leczenia nie jest zmniejszona (tj. W przypadku dapagliflozyny jego wartość przyjęto na 12 mies., co oznacza, że część efektu terapeutycznego przypadająca na pierwszy rok leczenia nie jest zmniejszona (tj. u chorych następuje stały spadek poziomu HbA1c w ciągu 2 pierwszych lat aż do osiągnięcia założonej zmiany). W przypadku placebo parametr ten ustalono na 9 miesięcy, co oznacza, że ok. 5/7 efektu zostanie osiągniętych w pierwszym roku a reszta w kolejnym. Założenia te przyjęto na podstawie wartości HbA1c osiąganych po roku leczenia DAPA/PLA w badaniu DECLARE. Należy zauważyć, że zgodnie z przedstawionym wykresem (rys. 3 w AE) poziom HbA1c w badaniu w ramieniu dapagliflozyny DECLARE rośnie po roku od wartości 7,6 do 7,9 po 4 latach leczenia.*
- g) *Model zakłada, że pełny efekt terapeutyczny w postaci zmiany poziomu HbA1c uzyskiwany jest w ciągu 2 pierwszych lat, a następnie nie ulega zmianie w czasie. Zasadnym wydaje się uwzględnienie niepewności przyjętych założeń poprzez testowanie ich w ramach analizy wrażliwości.*

- h) Zwracam się również z prośbą o przedstawienie w ramach analizy ekonomicznej wariantu dodatkowego zawierającego analizę minimalizacji kosztów dla porównania dapagliflozyny z kanagliflozyną i empagliflozyną, a w przypadku braku danych umożliwiających przeprowadzenie takiej analizy, zawierającego analizę kosztów konsekwencji.

ODPOWIEDŹ:

W odniesieniu do wszystkich uwag pragniemy podkreślić, że użyty model wraz z przyjętymi założeniami jest modelem zwalidowanym i wielokrotnie wykorzystywanym do ekonomicznej oceny leków przeciwcukrzycowych. Model Cardiff został pierwotnie stworzony w oparciu o dowody kliniczne i wnioski z badania UKPDS (najpierw UKPDS 68, potem UKPDS 82),^{25,26} i został zwalidowany wewnątrz i zewnątrz jako część *Mount Hood Challenges*^{27,28} a także skontrolowany w ramach recenzowanych publikacji^{29,30,31,32,33,34,35,36,37,38} i ocen technologii medycznych (NICE^{39,40}, AOTMiT). Ponadto metodyka i założenia zostały zweryfikowane również w Polsce przez AOTMiT w Zleceniu z 2020 r. (w oparciu o które dapagliflozyna jest refundowana we wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA_{1c} ≥ 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość) oraz w Zleceniu z 2023 r. (które uzyskało pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT).

- a) Koszty roczne związane z symulowanym w modelu BMI pacjenta (głównie związane z leczeniem powikłań i chorób będących konsekwencją otyłości) nie są stosowane w analizie podstawowej (co jest założeniem konserwatywnym analizy)⁷, stąd kwestia zakresu nie jest adresowana w analizie. W modelu w tym przypadku istnieje możliwość przypisania tych kosztów w zakresie od 20 do 40 kg/m² (zakłada się, że pacjenci z BMI poniżej 20 kg/m² nie ponoszą żadnych dodatkowych kosztów, a pacjenci z BMI powyżej 40 ponoszą taki sam koszt jak pacjent z BMI 40 kg/m²), co zostało uwzględnione w ramach analizy wrażliwości. Jednakże w związku z analizą chorych z cukrzycą typu 2 oraz z charakterystyką chorych w badaniu DECLARE-TIMI 58, chorzy Ci mają BMI co najmniej 30 kg/m² i wyniki w modelu przy uwzględnieniu kosztów dla BMI od 25 kg/m² i od 30 kg/m² będą identyczne jak w przedstawionej w złożonym wniosku analizie wrażliwości (patrz tabela poniżej).

⁷ Z powodu braku specyficznych danych polskich oraz zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu pominięto te koszty w analizie.

Tab. 12. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla wariantu podstawowego (BC) oraz analiz wrażliwości uwzględniających dodatkowe koszty związane z przyrostem masy ciała u pacjentów z BMI.

Scenariusz	PLA		DAPA		DAPA vs PLA		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
Analiza z RSS							
Perspektywa NFZ							
BC	■	■	■	■	■	■	■
SA*	■	■	■	■	■	■	■
Perspektywa NFZ + pacjenta							
BC	■	■	■	■	■	■	■
SA*	■	■	■	■	■	■	■
Analiza bez RSS							
Perspektywa NFZ							
BC	■	■	■	■	■	■	48 072
SA*	■	■	■	■	■	■	41 959
Perspektywa NFZ + pacjenta							
BC	■	■	■	■	■	■	73 407
SA*	■	■	■	■	■	■	67 294

* takie same niezależnie od uwzględnienia kosztów dla BMI od 25 kg/m² i od 30 kg/m² czy od 25 kg/m² w związku z analizowaną populacją.

b) W Polsce lekami z grupy iDPP-4 objętymi refundacją są wildagliptyna i sitagliptyna.

Zgodnie z raportami dostępnymi na stronie AOTMiT są co najmniej 4 badania RCT porównujące stosowanie wildagliptyny z pochodną sulfonilomocznika – Ferrannini 2009⁴¹, Filozof 2010⁴², Dei Cas 2017⁴³ i Derosa 2014⁴⁴. Podobnie dla sitagliptyny, zidentyfikowano co najmniej 4 randomizowane badania kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie sitagliptyny z pochodną sulfonilomocznika – Nauck 2007⁴⁵, Arechavaleta 2011⁴⁶ i HARMONY 3⁴⁷, Tamez-Pérez 2015⁴⁸.

W każdym z badań wykazano przewagę leków z grupy inhibitorów DPP4 nad lekami z grupy pochodnych sulfonilomocznika (SU), jeśli nie bezpośrednio przez większą redukcję stężenia HbA_{1c}, to w zakresie bezpieczeństwa.

Pomimo powszechnie uznanych przewag, wnioski z przeglądu 33 wytycznych wskazują, że szczególnie nowsze SU są uznawane za skuteczne, stosunkowo tanie i wiążą się z niskim odsetkiem hipoglikemii, przyrostu masy ciała i toksyczności sercowo-naczyniowej w porównaniu z konwencjonalnymi SU. Dlatego też pomimo ciągłego pojawiania się nowszych terapii hipoglikemizujących, SU mogą w dalszym ciągu stanowić metodę leczenia farmakologicznego w krajach rozwijających się.⁴⁹

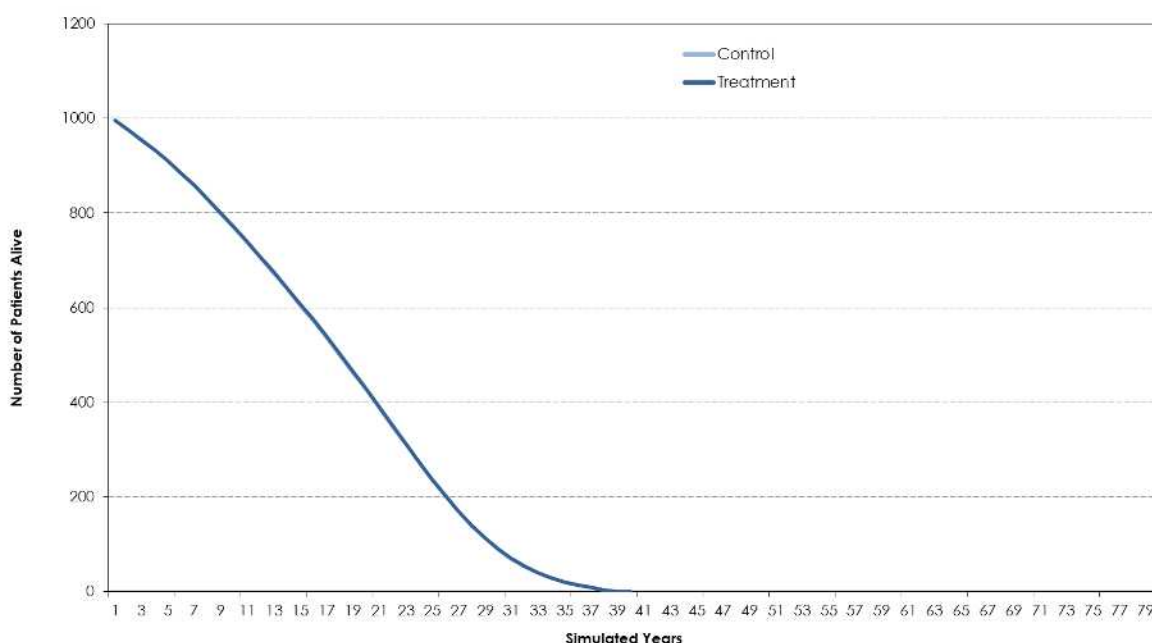
Również w polskich wytycznych (PTD 2023⁵⁰) miejsce SU i iDPP4 w ścieżce terapeutycznej jest szczegółowo zdefiniowane i obie grupy leków pozycjonuje się na równym poziomie, tj. przede wszystkim w ramach drugiej linii leczenia po nieskuteczności metforminy

Mając na uwadze przewagi iDPP4 nad SU, ale nadal dostrzegane benefity ze stosowania starszej grupy leków, należy przyjąć, że obie grupy będą funkcjonować w praktyce klinicznej uzupełniająco w konkretnej linii leczenia. Stąd zasadne jest traktowanie tych grup leków na

podobnych zasadach. Ze względu na niedawną refundację leków z grupy iDPP4 nie jest możliwe precyzyjne określenie stopnia fragmentacji i przejmowania rynku sulfonylomocznika. Natomiast doświadczenia z innych krajów wskazują, że do takiego przejmowania dochodzi⁵¹, a leki z grupy inhibitorów DPP4 wypierając pochodne sulfonylomocznika miały jedno z największych udziałów w grupie nowych leków przeciwcukrzycowych.⁵²

- c) Przerwanie leczenia w modelu stosuje się wyłącznie w pierwszym cyklu każdej linii leczenia. Zgodnie z założeniami globalnego modelu Cardiff po odstawieniu pacjenci przechodzą do następnej linii leczenia, chyba że osiągnięta została już ostateczna linia leczenia (trzecia), w takim przypadku pacjenci pozostają na dotychczasowej linii leczenia. Wcześniej badania dla dapagliflozyny dotyczyły porównania z konkretnymi schematami i stąd była potrzeba przyjmowania różnych schematów w kolejnych liniach (patrz Zlecenie nr 240/2014). W niniejszej analizie zastosowane są wyniki badania DECLARE-TIMI 58, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny (+ terapia podstawowa) vs PLA (+ terapia podstawowa) w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową. Populacja leczona jest zatem wieloliniowa, heterogeniczna i nie jest możliwe określenie liniowości. Analogicznie zatem jak w Zleceniu nr 68/2020 nie jest stosowana liniowość w modelu (chorzy są leczeni w ramieniu komparatora PLA+terapią standardową a w ramieniu interwencji DAPA+terapią standardową).
- d) Nie modelowano bezpośrednio związku pomiędzy skutecznością kliniczną a zakończeniem terapii. W analizie przyjęto przerwanie terapii z badania klinicznego (powszechne podejście w modelach ekonomicznych) DECLARE-TIMI 58, w którym przerywanie terapii jest wieloczynnikowe.
- e) W analizie podstawowej, tj. w przypadku równań ryzyka w oparciu o badanie DECLARE umieralność jest modelowana przy użyciu równań w oparciu o badanie DECLARE dotyczących zgonu dla zgonu CV i zgonu z innych przyczyn. Aby zapewnić wiarygodność obliczeń długoterminowych prognoz umieralności (dokładniej trafność fasadową, ang. *face validity*), równania DECLARE są uzupełniane danymi z tabel życia (polskie tablice życia wykorzystane w analizie podano w Aneksie Analizy ekonomicznej). Dostosowane do wieku prawdopodobieństwa umieralności określone w tabelach życia są stosowane w modelu, jeśli przekraczają one całkowite przewidywane prawdopodobieństwo z równań zgonu w oparciu o badanie DECLARE. Zdarzenia są proporcjonalnie przypisywane do umieralności CV i z innych przyczyn zgodnie z prawdopodobieństwami z badania DECLARE. Poniżej przedstawiono wykres przeżycia z modelu. Ponadto tabele dotyczące ryzyk podano w odpowiedzi na uwagę nr 11.

Ryc. 1. Model Cardiff T2DM ze zintegrowanymi równaniami DECLARE – przeżycie.



- f) Podkreślamy, że użyty model wraz z przyjętymi założeniami jest zwalidowanym modelem. Został on zwalidowany wewnętrznie i zewnętrznie^{27,28}, skontrolowany w ramach wielu recenzowanych publikacji^{29,30,31,32,33,34,35,36,37,38} oraz przez NICE^{39,40} a także przez AOTMiT - metodyka i założenia zostały zweryfikowane i zaakceptowane również w Polsce przez AOTMiT w Zleceniu z 2020 r. (w oparciu o które dapagliflozyna jest refundowana w leczeniu cukrzycy) oraz w Zleceniu z 2023 r. (które uzyskało pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT).¹
- g) Jak wyjaśniono w analizie, model zakłada, że pełny efekt terapeutyczny w postaci zmiany poziomu HbA_{1c} uzyskiwany jest w ciągu 2 pierwszych lat (w horyzoncie badania klinicznego), a następnie brak jest zmiany HbA_{1c} w czasie (założenie upraszczające przyjęte w związku z rozpatrywaniem długofalowej mieszanej linii leczenia). W odpowiedzi na uwagę wykonano analizę wrażliwości, w której ograniczono horyzont czasowy do 2-letniego okresu obserwacji. Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy wrażliwości scenariusz ICUR się zwiększa, ale nie wpływa na zmianę wnioskowania – patrz tabela poniżej.

Tab. 13. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla wariantu podstawowego (BC) i wariantu analizy wrażliwości (SA).*

Scenariusz	PLA		DAPA		DAPA vs PLA		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
Analiza z RSS							
Perspektywa NFZ							
BC							
SA							
Perspektywa NFZ + pacjenta							
BC							
SA							
Analiza bez RSS							
Perspektywa NFZ							
BC							48 072
SA							76 686
Perspektywa NFZ + pacjenta							
BC							73 407
SA							114 261

* opis w tekście nad tabelą.

- h) Podkreślamy, że wnioskowane wskazanie jest wskazaniem bardzo zbliżonym do poprzedniego przy identycznej strategii analitycznej i komparatorach, które otrzymało pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT.^{1,11} W odniesieniu do sugerowanego przeprowadzenia porównania dapagliflozyny z innymi flozynami należy tutaj zaznaczyć, że flozyny nie stanowią komparatora dla dapagliflozyny w niniejszym wskazaniu - są one obecnie refundowane w tym samym wskazaniu a nie we wskazaniu rozszerzonym w odniesieniu do obecnego (wnioskowanym), w związku z czym nie będą konkurowały z dapagliflozyną o nowych pacjentów, którzy zostaliby objęci refundacją w związku z rozszerzeniem obecnego wskazania (dotyczy to również agonistów receptora GLP-1). Ewentualne prowadzone oceny wniosków dla tych leków przez AOTMiT nie zmieniają kwestii, że leki te nie są refundowane we wnioskowanym rozszerzeniu i nie stanowią komparatora dla dapagliflozyny.

9 Uwaga nr 9

Analiza ekonomiczna nie zawiera opisu kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych i opisu selekcji badań w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego użyteczności (§ 5 ust. 12 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie ekonomicznej wartości użyteczności przypisano w oparciu o dane domyślne z modelu (w większości oparte o dane UKPDS 62). W ocenie autorów wartości te są zbieżne z oszacowaniami zidentyfikowanymi w ramach wykonanego przeglądu systematycznego w 2023 r. Proszę o wykonanie przeglądu pozwalającego na weryfikację, czy są dostępne bardziej aktualne dane, w tym dane polskie.

ODPOWIEDŹ:

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 r.⁵³, w ramach poszukiwania wartości użyteczności do modelu: „Jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności.” Z kolei w przypadku minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych⁵⁴, nie ma wymogu odnośnie do aktualności przeglądu użyteczności.⁸

W związku z powyższym, w ramach przedłożonej do oceny analizy ekonomicznej wykorzystano przegląd przeprowadzony w ramach analizy klinicznej dla dapagliflozyny z 2023 r. (Zlecenie nr 105/2023¹, pozytywnie zweryfikowanym przez AOTMiT) i 2020 r. (Zlecenie nr 68/2020¹²; raport ten był podstawą do rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla DAPA przez obniżenie progu HbA1c z 8% do 7,5% oraz umożliwienie dołączenia DAPA do terapii insuliną).

Pozwala to na zachowanie spójności analizy z poprzednimi wnioskami. Ponadto należy zauważyć, że wyniki niniejszej analizy kosztów-użyteczności są bardzo niskie, więc ewentualne modyfikacja użyteczności nie miałaby dużego wpływu na wyniki i nie zmieniłaby wniosków z analizy.

⁸ „Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.”

10 Uwaga nr 10

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 DECLARE-TIMI58, w którym porównywano skuteczność kliniczną DAPA+SoC względem PLC+SoC. Biorąc pod uwagę, iż porównanie w badaniu DECLERE-TIMI przeprowadzono z komparatorem zbiorczym uwzględniającym różne terapie, trudno ocenić czy stosowane schematy oraz ich dawkowanie w ramieniu placebo stanowiły optymalną refundowaną terapię.

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

ODPOWIEDŹ:

Wnioskowane wskazanie jest wskazaniem bardzo zbliżonym do poprzedniego przy identycznej strategii analitycznej i komparatorach, które otrzymało pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT.^{1,11} Ponadto podejście to zweryfikowano również przez AOTMiT w Zleceniu z 2020 r.¹², w oparciu o które dapagliflozyna jest refundowana we wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA_{1c} ≥ 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość.

Stosowanie konkretnych leków obniżających poziom glukozy w ramach terapii standardowej (w ramieniu placebo i dapagliflozyny) w badaniu klinicznym DECLARE-TIMI 58 zależało od decyzji lekarza prowadzącego (zabroniono jedynie stosowania innych inhibitorów SGLT2, pioglitazonu lub rozyglitazonu). Zgodnie z protokołem badania nie ma szczegółowych danych na temat stosowanych terapii. Podejście to wydaje się uzasadnione w związku z tak liczną populacją objętą badaniem i indywidualnym podejściem każdego lekarza. Odpowiada to rzeczywistej praktyce klinicznej, w której również decyzje te są indywidualne i terapie są zróżnicowane.

Wnioskowane jest stosowanie dapagliflozyny jako terapii dodanej do leczenia standardowego, nie jest więc zasadnym porównywanie jej kosztów do składowych leczenia standardowego, które jest elementem nie tylko w ramieniu komparatora, ale i interwencji.

Komparatorem w analizach jest kontynuacja dotychczasowego leczenia (placebo) – wybór komparatora został uzasadniony w rozdz. 4.1 w Analizie problemu decyzyjnego, którego koszt jest zerowy, ale udowodniono skuteczność dapagliflozyny w odniesieniu od tego komparatora w badaniu DECALRE-TIMI 58, więc wspomniany artykuł nie ma tu zastosowania. W związku z tym przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności dla tego porównania - przedstawione są w niej m.in. wyniki analizy progowej (patrz rozdz. 6.4 i 7.2.3 Analizy ekonomicznej).

11 Uwaga nr 11

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 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Opis parametrów i scenariuszy uwzględnionych w analizie wrażliwości jest niewystarczający dla weryfikacji założeń i interpretacji wyników. Ponadto nie podano formuł matematycznych i wartości parametrów równań ryzyka z badania DECLARE, jak i badań testowanych w analizie wrażliwości przedstawione w analizie ekonomicznej, co uniemożliwia interpretację porównania scenariuszy.

ODPOWIEDŹ:

Użyty model wraz z przyjętymi założeniami jest zwalidowanym modelem. Model Cardiff został pierwotnie stworzony w oparciu o dowody kliniczne i wnioski z badania UKPDS (najpierw UKPDS 68, potem UKPDS 82),^{55,56} i został zwalidowany wewnętrznie i zewnętrznie jako część *Mount Hood Challenges*^{57,58} a także skontrolowany w ramach recenzowanych publikacji^{59,60,61,62,63,64,65,66,67,68} i ocen technologii medycznych (NICE^{69,70}, AOTMiT). Ponadto metodyka i założenia zweryfikowane również w Polsce przez AOTMiT w Zleceniu z 2020 r., w oparciu o które dapagliflozyna jest refundowana we wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA_{1c} ≥ 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość.

W Aneksie do Analizy ekonomicznej podano tabele z czynnikami ryzyka w oparciu o badanie DECLARE-TIMI 58, jak i badania UKPDS 68 i UKPDS 82. Ponadto poniżej podano parametry dla równań ryzyka wykorzystanych w analizie podstawowej.

W odniesieniu do analiz wrażliwości zostały one podsumowane w Tabeli 39 w rozdz. 5.4.1 w Analizie ekonomicznej z zaznaczeniem odniesień do odpowiednich rozdziałów, w którym podano szersze wyjaśnienia i wartości przyjętych parametrów.

█												█
█				█							█	
█											█	█
█										█	█	█
█			█	█								
█			█	█			█					
█			█		█	█		█			█	█
█			█	█		█	█				█	
█			█								█	
█												█
█					█							
█		█	█		█	█						█
█								█		█		
█			█	█			█	█			█	█
█		█		█	█	█		█			█	
█			█									
█			█									
█				█	█		█			█		
█												█
█		█		█	█	█			█		█	
█					█							█

	█			█		█						█	
	█		█	█	█	█	█	█	█	█		█	
	█		█	█	█	█	█	█	█			█	█
	█		█					█	█	█		█	█
	█		█	█	█	█	█						
	█			█	█	█	█					█	
	█			█	█				█	█	█	█	█
	█				█			█	█	█		█	█
	█					█	█		█			█	
	█		█					█					█
	█			█	█		█	█	█		█	█	█
	█			█	█	█		█	█	█	█		█
	█		█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	█		█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	█		█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	█		█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	█		█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	█		█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	█			█	█	█	█	█	█		█	█	█
█		█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	

[Redacted]	[Redacted]												
	[Redacted]												
	[Redacted]												
	[Redacted]												
[Redacted]	[Redacted]												
	[Redacted]												
	[Redacted]												
	[Redacted]												
	[Redacted]												
	[Redacted]												
	[Redacted]												
	[Redacted]												
	[Redacted]												
	[Redacted]												
	[Redacted]												
	[Redacted]												

AF/F: migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation*); Amp: amputacja (ang. *amputation*); ang. - choroba wieńcowa (ang. *angina*); BMI: wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); CABG: pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. *coronary artery bypass graft*); CV: sercowo-naczyniowe (ang. *cardiovascular*); DBP: rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. *diastolic blood pressure*); eGFR: szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *glomerular filtration rate*); HDL: lipoproteina o dużej gęstości (ang. *high-density lipoprotein*); HHF: hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. *hospitalisation for heart failure*); IS: udar niedokrwienny (ang. *ischaemic stroke*); LDL: lipoproteina o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein*); MACE: ciężki niepożądany incydent sercowo-naczyniowego (ang. *major adverse cardiac events*); MI: zawał

mięśnia sercowego (ang. <i>myocardial infarction</i>); NCR: rewaskularyzacja niewieńcowa (ang. <i>non-coronary revascularisation</i>); PAOD: choroba obturacyjna tętnic obwodowych (ang. <i>peripheral arterial obstructive disease</i>); PCI: przezskórna interwencja wieńcowa (ang. <i>percutaneous coronary intervention</i>); SBP: ciśnienie skurczowe krwi (ang. <i>systolic blood pressure</i>)												

Źródło: Health Economics and Outcomes Research (HEOR). Cardiff T2DM Model with integrated DECLARE risk equations. Technical Document, 26 June 2019. Dane wewnętrzne Wnioskodawcy.

VI. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA)

12 Uwaga nr 12

W ramach oszacowania rocznej liczebności [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] nie zastosowano aktualnych danych na dzień złożenia wniosku, co powoduje zaniżenie oszacowanej wielkości populacji. Z tego względu niespełnione są następujące punkty: § 6 ust. 1 pkt 1 lit a [REDAKTOWANE] **Rozporządzenia.**

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

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż wielkość populacji pacjentów z cukrzycą stosujących farmakoterapię pochodzi z danych NFZ z 2019 r. Dane te mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej, aktualnej wielkości oraz charakterystyki populacji chorych na cukrzycę. Należy zauważyć, że dostępne są opracowania NFZ z bardziej aktualnymi danymi⁹. Proszę o uaktualnienie lub uzasadnienie aktualności wykorzystanych danych.

ODPOWIEDŹ:

Decyzja na temat tego, czy dapagliflozyna we wnioskowanym wskazaniu również znajdzie się na liście leków wydawanych bezpłatnie nie należy do Wnioskodawcy - jest to arbitralna decyzja MZ i nie jest to przedmiotem niniejszego wniosku. Niemniej jednak poniżej obliczono dodatkowo wyniki dla wariantów analiz ekonomicznych (AE i BIA), w których lek Forxiga byłby dostępny bezpłatnie w ramach listy D2 Obwieszczenia MZ. Odsetek opakowań wydawanych bezpłatnie oszacowano w oparciu o dane sprzedażowe (Uchwały Rady NFZ^{sss,ttt,uuu,vvv} uzupełnione o najnowsze dane z Raportów refundacyjnych^{10,www}) i Obwieszczenia MZ^{xxx} - średnio od momentu wprowadzenia dapagliflozyny na listę D2 odsetek ten wyniósł 70%. Wyniki przy zastosowaniu tego odsetka w ramach analizy wrażliwości przedstawiono w poniższych tabelach. Niemniej jednak należy zauważyć, że w przypadku rozszerzenia wskazania, jeśli DAPA rzeczywiście znalazłaby się w ramach tego wskazania na liście D2, spodziewany jest mniejszy odsetek opakowań wydawanych bezpłatnie w związku z tym, że rozszerzenie wskazania skierowane jest do osób z mniej zaawansowaną chorobą (tj. już po monoterapii, w domyśle młodszych).

⁹ <https://ezdrowie.gov.pl/19636>

¹⁰ Dotyczy lipca i sierpnia 2024 r., ponieważ nie ma jeszcze dostępnej Uchwały Rady NFZ za III kwartał 2024 r.

Tab. 14. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla wariantu podstawowego (BC) z perspektywy NFZ i wariantu analizy wrażliwości (SA).*

Scenariusz	PLA		DAPA		DAPA vs PLA		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
Analiza z RSS							
BC							
SA							
Analiza bez RSS							
BC							48 072
SA							67 167

* opis w tekście nad tabelą; brak różnic w perspektywie łącznej NFZ i pacjenta; w odniesieniu do analizy podstawowej zmienił się jedynie koszt roczny DAPA użyty w analizie - ██████████.

Tab. 15. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu wrażliwości: 70% opakowań wydawanych bezpłatnie. Analiza z RSS.

Scenariusz podstawowy	NFZ		Pacjent		NFZ+pacjent	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY, tys. PLN						
SCENARIUSZ NOWY, tys. PLN						
WPLYW NA BUDŻET, tys. PLN						
Koszty leków, tys. PLN						
w tym koszt DAPA, tys. PLN						
Koszty podania, tys. PLN						
Koszty monitorowania, tys. PLN						
Koszty zdarzeń CV, tys. PLN						

Tab. 16. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu wrażliwości: 70% opakowań wydawanych bezpłatnie. Analiza bez RSS.

Scenariusz podstawowy	NFZ		Pacjent		NFZ+pacjent	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY, tys. PLN						
SCENARIUSZ NOWY, tys. PLN						
WPLYW NA BUDŻET, tys. PLN					170 395	364 498
Koszty leków, tys. PLN						
w tym koszt DAPA, tys. PLN						
Koszty podania, tys. PLN						
Koszty monitorowania, tys. PLN						
Koszty zdarzeń CV, tys. PLN						

Wykorzystano dane z Raportu NFZ na temat cukrzycy^{yyy} a nie z Raportu NFZ nt otyłości i jej konsekwencji^{zzz}, ponieważ w raporcie nt cukrzycy są bardziej specyficzne dane, lepiej odpowiadające niniejszemu problemowi decyzyjnemu. Mianowicie w Raporcie nt cukrzycy raportowano dane nt dorosłych pacjentów z cukrzycą stosujących farmakoterapię a w

Raporcie nt otyłości i jej konsekwencji - dane nt dorosłych pacjentów z cukrzycą stosujących farmakoterapię i paski do oznaczania poziomu glukozy we krwi łącznie. Oznacza to, że część z tych chorych jest leczona jedynie dietą lub tylko insuliną i nie przedstawiono bardziej szczegółowych danych pozwalających, ile ze stosowanych pasków może dotyczyć tak mało zaawansowanej cukrzycy albo cukrzycy typu 1. Powoduje to zatem różnice raportowanych wielkości, choć nie są one istotne (również porównując dane z ekstrapolacji danych z Raportu nt cukrzycy z tymi z Raportu nt otyłości i jej konsekwencji). Ponadto należy zauważyć, że Raport NFZ nt cukrzycy wykorzystano we wcześniej zweryfikowanych pozytywnie przez AOTMiT wnioskach (w Zleceniu nr 68/2020 będącym podstawą uzyskania refundacji w leczeniu cukrzycy typu 2¹² oraz w Zleceniu nr 105/2023 dotyczącym bardzo zbliżonego wskazania, które uzyskało pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT^{1,11}), dzięki czemu zachowano spójność między wnioskami.

13 Uwaga nr 13

Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania 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).

Wyjaśnienie: Wniosek obejmuje rozszerzenie wskazania refundacyjnego. Jednakże w ramach oszacowania aktualnych i przyszłych rocznych wydatków NFZ nie uwzględniono kosztów ponoszonych przez NFZ na refundację leku Forxiga w aktualnie refundowanym wskazaniu tj.: „Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym”. Proszę o uwzględnienie w ramach scenariuszy istniejącego i nowego także kosztów aktualnie ponoszonych przez płatnika na refundację dapagliflozyny.

ODPOWIEDŹ:

Wydatki ponoszone na leczenie chorych dapagliflozyną w obecnym wskazaniu refundacyjnym ponoszone są zarówno w scenariuszu istniejącym i nowym i nie wpływają na wynik analizy wpływu na budżet (ich różnica wynosi 0 PLN) a tym samym nie zmieniają wniosków z analizy. W związku z powyższym oraz z tym, że nie wnioskujemy o zmianę refundacji w tym wskazaniu nie przedstawiono oszacowań w tej populacji. Niemniej jednak poniżej przedstawiono dane sprzedażowe dapagliflozyny w obecnie refundowanych wskazaniach w oparciu o najnowszy Raport refundacyjny NFZ^{www} i oszacowano w sposób uproszczony obciążenia budżetowe NFZ w obecnym wskazaniu w horyzoncie analizy.

Tab. 17. Obciążenia budżetowe NFZ w obecnym wskazaniu w horyzoncie analizy.*

Parametr	Kwota refundacji	Liczba opakowań
Raport refundacyjny za okres styczeń-sierpień 2024 ^{www}	212 593 829 zł	1445687
Cały 2024 rok (proporcjonalnie do danych dostępnych)	318 890 743 zł	2168531
2024 we wskazaniu cukrzycowym**	302 946 205,66 zł	2060104
2025 (I rok analizy)***	307 443 247,67 zł	2090685
2026 (II rok analizy)***	312 007 045,38 zł	2121720

* dotyczy scenariusza istniejącego i nowego; ** 95% - oszacowano w oparciu o liczbę dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących farmakoterapię po korekcie o stosowanie DAPA we wskazaniu kardiologicznym i nefrologicznym do liczby dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących farmakoterapię (liczebności z wariantu podstawowego Analizy wpływu na budżet - patrz rozdz. 3.1.2 i zakładka „BIA_populacja” w modelu dołączonym do BIA); *** wzrost o 1,5% na rok w oparciu o stosunek liczby dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących farmakoterapię po korekcie o stosowanie DAPA we wskazaniu kardiologicznym i nefrologicznym w II i I roku analizy BIA).

14 Uwaga nr 14

Analiza wpływu na budżet nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją lub decyzji o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie pominięto koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Nie uwzględniono również kosztów związanych z wysokim BMI (głównie związane z leczeniem powikłań i chorób będących konsekwencją otyłości) - zgodnie z założeniem wnioskodawcy jest to założenie konserwatywne uwzględniające brak specyficznych danych polskich. Proszę jednak o uwzględnienie powyższych kosztów.

ODPOWIEDŹ:

Tak jak wspomniano w samej uwadze, pominięcie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (dapagliflozyna charakteryzowała się zbliżonym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do braku dodania leczenia dapagliflozyną zgodnie z wynikami Analizy klinicznej) oraz związanych z wysokim BMI (brak specyficznych danych polskich) są założeniami konserwatywnymi. Nie zmieniło się ono w stosunku do poprzednich zleceń oceny dapagliflozyny w cukrzycy typu 2 przez AOTMiT, które zostały już wcześniej zweryfikowane przez AOTMiT (w zleceniu z 2020 r.,¹² w oparciu o które dapagliflozyna jest refundowana w cukrzycy typu 2 oraz w zleceniu z 2023 r. dotyczącym bardzo zbliżonego wskazania, przy identycznej strategii analitycznej i metodyce¹, które uzyskało pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT).¹¹ Niemniej jednak poniżej przedstawiono wyniki analizy BIA z uwzględnieniem tych kosztów w sposób uproszczony (tj. uwzględniono oszacowane w modelu w horyzoncie rocznym oraz w drugim roku modelu¹¹ koszty hipoglikemii i zdarzeń niepożądanych łącznie oraz koszty BMI dla 1 chorego i przemnożono je przez populację, po uwzględnieniu stopniowego wchodzenia w BIA; koszty jednostkowe patrz rozdz. 5.2.6.2 i 5.2.6.3 w Analizie ekonomicznej).

Uwzględnienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (w tym hipoglikemii) oraz kosztów związanych z wysokim BMI (patrz Uwaga nr 8) spowodowałoby znaczny spadek obciążeń budżetowych, a nawet doprowadziłoby do oszczędności w przypadku

- analizy z RSS - perspektywa NFZ I i II rok, perspektywa łączna NFZ i pacjenta - II rok,
 - analizy bez RSS - perspektywa NFZ II rok
- patrz tabele poniżej (wyniki wariantu podstawowego patrz rozdz. 3).

¹¹ Poprzez odjęcie od kosztów w horyzoncie 2-letnim kosztów w horyzoncie rocznym.

Tab. 18. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu wrażliwości: Uwzględnienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (w tym hipoglikemii) oraz kosztów związanych z wysokim BMI - analiza z RSS.

Scenariusz podstawowy	NFZ		Pacjent		NFZ+pacjent	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY, tys. PLN						
SCENARIUSZ NOWY, tys. PLN						
WPLYW NA BUDŻET, tys. PLN						
Koszty leków, tys. PLN						
w tym koszt DAPA, tys. PLN						
Koszty podania, tys. PLN						
Koszty monitorowania, tys. PLN						
Koszty zdarzeń CV, tys. PLN						
Koszty leczenia ZN oraz związane z wysokim BMI, tys. PLN						

Tab. 19. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu wrażliwości: Uwzględnienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (w tym hipoglikemii) oraz kosztów związanych z wysokim BMI - analiza bez RSS.

Scenariusz podstawowy	NFZ		Pacjent		NFZ+pacjent	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY, tys. PLN						
SCENARIUSZ NOWY, tys. PLN						
WPLYW NA BUDŻET, tys. PLN					75 756	18 572
Koszty leków, tys. PLN						
w tym koszt DAPA, tys. PLN						
Koszty podania, tys. PLN						
Koszty monitorowania, tys. PLN						
Koszty zdarzeń CV, tys. PLN						
Koszty leczenia ZN oraz związane z wysokim BMI, tys. PLN						

15 Uwaga nr 15

BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

W ramach analizy wrażliwości nie testowano możliwej zmiany podstawy limitu w grupie limitowej 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny. Proszę o uwzględnienie ww. uwagi również w ramach AE.

Przyjęto arbitralne założenie dotyczące wysycenia rynku i nie wskazano metodologii takiego założenia. Nie przedstawiono również dodatkowych wyjaśnień lub dodatkowych obliczeń w ramach analizy wrażliwości. Powyższe wymaga uzupełnienia.

[REDAKOWANE]

Wnioskodawca podał ceny igieł tylko z 1 źródła, tj. sklepu internetowego diabetyk24.pl. Niezbędne jest uwzględnienie kilku źródeł danych, w tym również faktu, iż igły podlegają refundacji od 01.01.2022.

ODPOWIEDŹ:

Zmiana podstawy limitu w grupie limitowej 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny jest mało prawdopodobna – wyjaśnienie przedstawiono poniżej.

Zgodnie z Ustawą refundacyjną: „podstawę limitu w danej grupie limitowej leków stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który dopełnia 15% obrotu ilościowego, liczonego według DDD, zrealizowanego w tej grupie limitowej w miesiącu poprzedzającym o 3 miesiące ogłoszenie obwieszczenia”. Najniższą cenę hurtową brutto za DDD ma dapagliflozyna a najwyższą empagliflozyna. Udział kanagliflozyny w sprzedaży jest pomijalny – wynosi mniej niż 5%, reszta dzieli się między dapagliflozynę i empagliflozynę mniej więcej po równo (o kilka procent większą sprzedaż ma empagliflozyna) – patrz tabela poniżej. Podstawę limitu stanowi zatem dapagliflozyna i zapisie Ustawy refundacyjnym przytoczonym powyżej małe jest prawdopodobieństwo zmiany tej podstawy.

Tab. 20. Dane kosztowe dla grupy limitowej 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opak.	Kod EAN	Udział po DDD*	CHB/DDD
Dapagliflozinum	Forxiga, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990975884	48%	[REDAKOWANE]
Canagliflozinum	Invokana, tabl. powl., 100 mg	30 szt.	05909991096106	1%	4,79
Empagliflozinum	Jardiance, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909991138509	52%	5,56

* z uwzględnieniem sprzedaży wg Raportu refundacyjnego za styczeń-sierpień 2024.^{www}

Niemniej jednak, zgodnie z życzeniem AOTMiT przedstawiono wyniki Analizy wpływu na budżet w przypadku zmiany podstawy limitu na empagliflozynę (pokrywa maksymalne możliwe odchylenie ceny DAPA) – koszty dapagliflozyny w takim przypadku wzrosną, a wysokość limitu a zatem odpłatność pacjenta (i cena detaliczna) a spadnie koszt NFZ (patrz tabela poniżej).

Tab. 21. Dapagliflozyna – koszty.

Wariant	CD	WLF	Pacjent	NFZ
Limit na DAPA - bez RSS				
Limit na DAPA - z RSS				
W przypadku zmiany limitu (na EMPA) - bez RSS				
W przypadku zmiany limitu (na EMPA) - z RSS				

W przypadku przyjęcia takiego wariantu uzyskujemy [redacted] (patrz tabele poniżej; wyniki wariantu podstawowego patrz rozdz. 3).

Tab. 22. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla wariantu podstawowego (BC) i wariantu analizy wrażliwości (SA).*

Scenariusz	PLA		DAPA		DAPA vs PLA		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
Analiza z RSS							
Perspektywa NFZ							
BC							
SA							
Perspektywa łączna NFZ i pacjenta							
BC							
SA							
Analiza bez RSS							
Perspektywa NFZ							
BC							48 072
SA							48 470
Perspektywa łączna NFZ i pacjenta							
BC							73 407
SA							73 980

* tj. przy zmianie podstawy limitu na empagliflozynę; w odniesieniu do analizy podstawowej zmienił się jedynie koszt roczny DAPA użyty w analizie - perspektywa NFZ [redacted]; perspektywa łączna NFZ i pacjenta [redacted]

Tab. 23. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu wrażliwości: zmiana podstawy limitu. Analiza z RSS.

Scenariusz podstawowy	NFZ		Pacjent		NFZ+pacjent	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY, tys. PLN						
SCENARIUSZ NOWY, tys. PLN						
WPLYW NA BUDŻET, tys. PLN						
Koszty leków, tys. PLN						
w tym koszt DAPA, tys. PLN						
Koszty podania, tys. PLN						
Koszty monitorowania, tys. PLN						
Koszty zdarzeń CV, tys. PLN						

Tab. 24. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu wrażliwości: zmiana podstawy limitu. Analiza bez RSS.

Scenariusz podstawowy	NFZ		Pacjent		NFZ+pacjent	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY, tys. PLN						
SCENARIUSZ NOWY, tys. PLN						
WPLYW NA BUDŻET, tys. PLN					171 694	367 277
Koszty leków, tys. PLN						
w tym koszt DAPA, tys. PLN						
Koszty podania, tys. PLN						
Koszty monitorowania, tys. PLN						
Koszty zdarzeń CV, tys. PLN						

Table with 10 rows of redacted content (blacked out).

Jak podano w rozdz. 3.5.2.3 Analizy wpływu na budżet koszt igieł przyjęto zgodnie z obwieszczeniem Ministra jako średnią z kosztów poszczególnych preparatów z uwzględnieniem rzeczywistych cen zgodnie z danymi sprzedażowymi (wg sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia). Uwzględniono zatem kwestię refundacji igieł i przyjęto najlepsze z możliwych źródeł kosztu. Z 1 źródła, tj. sklepu internetowego diabetyk24.pl, przyjęto koszty lancetów służących do monitorowania poziomu glukozy we krwi. Ich koszt jest znikomy i w związku z tym ma pomijalny wpływ na wyniki analizy, niemniej jednak poniżej analizę wpływu na budżet uzupełniono o dodatkowe warianty analizy wrażliwości adresujące niepewność tego założenia poprzez odchylenie kosztów jednostkowych lancetów o +/-10% (założenie arbitralne).

Odchylenie kosztów jednostkowych lancetów o +/-10% powoduje zmianę wyników analizy o <1% (patrz tabela poniżej; wyniki wariantu podstawowego patrz rozdz. 3).

Tab. 33. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu wrażliwości: zwiększenie kosztów lancetów o 10%. Analiza z RSS.

Scenariusz podstawowy	NFZ		Pacjent		NFZ+pacjent	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY, tys. PLN						
SCENARIUSZ NOWY, tys. PLN						
WPLYW NA BUDŻET, tys. PLN						
Koszty leków, tys. PLN						
w tym koszt DAPA, tys. PLN						
Koszty podania, tys. PLN						
Koszty monitorowania, tys. PLN						
Koszty zdarzeń CV, tys. PLN						

Tab. 34. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu wrażliwości: zwiększenie kosztów lancetów o 10%. Analiza bez RSS.

Scenariusz podstawowy	NFZ		Pacjent		NFZ+pacjent	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY, tys. PLN						
SCENARIUSZ NOWY, tys. PLN						
WPLYW NA BUDŻET, tys. PLN					170 354	364 409
Koszty leków, tys. PLN						
w tym koszt DAPA, tys. PLN						
Koszty podania, tys. PLN						
Koszty monitorowania, tys. PLN						
Koszty zdarzeń CV, tys. PLN						

Tab. 35. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu wrażliwości: zmniejszenie kosztów lancetów o 10%. Analiza z RSS.

Scenariusz podstawowy	NFZ		Pacjent		NFZ+pacjent	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY, tys. PLN						
SCENARIUSZ NOWY, tys. PLN						
WPLYW NA BUDŻET, tys. PLN						
Koszty leków, tys. PLN						
w tym koszt DAPA, tys. PLN						
Koszty podania, tys. PLN						
Koszty monitorowania, tys. PLN						
Koszty zdarzeń CV, tys. PLN						

Tab. 36. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu wrażliwości: zmniejszenie kosztów lancetów o 10%. Analiza bez RSS.

Scenariusz podstawowy	NFZ		Pacjent		NFZ+pacjent	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY, tys. PLN						
SCENARIUSZ NOWY, tys. PLN						
WPLYW NA BUDŻET, tys. PLN					170 437	364 587
Koszty leków, tys. PLN						
w tym koszt DAPA, tys. PLN						
Koszty podania, tys. PLN						
Koszty monitorowania, tys. PLN						
Koszty zdarzeń CV, tys. PLN						

VII. W ramach wskazania źródeł danych

16 Uwaga nr 16

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 przedłożonych analizach występują odwołania do źródła, którego nie można zweryfikować, stanowiącego materiał dostarczony przez Wnioskodawcę:

- nie przekazano danych wnioskodawcy, na podstawie których założono wysycanie rynku przez leki z grupy inhibitorów SGLT-2 w I i II roku analizy.
- nie ma możliwości zidentyfikowania odniesienia do pozycji [64] tj. United Kingdom Department of Health, Health Survey for England z 2003 roku w dostarczonym linku. Proszę o udostępnienie prawidłowego źródła.
- charakterystykę wejściową pacjentów do modelu wraz z czynnikami ryzyka oparto na charakterystyce początkowej pacjentów z badania DECLARE w oparciu o dane Wnioskodawcy z raportu technicznego do modelu Cardiff. Jednocześnie nie udostępniono informacji ze wspomnianego raportu.

Proszę również o aktualizację informacji dotyczących produktu leczniczego Forxiga zgodnie z najnowszą ChPL z dnia 29.10.2024 r. oraz o odniesienie się do danych informujących, że dapagliflozyna może zwiększać ryzyko policytemii.

Proszę o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych modeli tak, aby zaktualizowane wersje analiz były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych.

ODPOWIEDŹ:

Estymacje wielkości segmentu leków z grupy inhibitorów SGLT-2, a co za tym idzie liczby pacjentów leczonych lekami z tej grupy terapeutycznej, zostały określone w oparciu o przewidywania co do rozwoju rynku leków przeciwcukrzycowych na podstawie historycznych danych sprzedaży w kategorii doustne leki przeciwcukrzycowe oraz doświadczenia rynkowe Wnioskodawcy w tym obszarze, przyjmując założenie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej grupy leków. Wnioskodawca nie ma możliwości udostępnienia tych danych.

W odniesieniu do *Health Survey for England* z 2003 roku, źródło to nie zmieniło się w odniesieniu do poprzednich zweryfikowanych wersji analizy i modelu. Nie mamy dostępu do pełnej wersji, ale informacje i materiały można znaleźć po linkiem: <https://beta.ukdataservice.ac.uk/datacatalogue/studies/study?id=5098>.

Do niniejszego dokumentu dołączono dane wnioskodawcy „Health Economics and Outcomes Research (HEOR). Cardiff T2DM Model with integrated DECLARE risk equations. Technical Document, 26 June 2019” – patrz „H272. AZ - DECLARE Integrated Model - Technical Document (20190626)”.

Zgodnie z najnowszą aktualizacją ChPL z dnia 29.10.2024 r zmiany dotyczą rozdziału 4.4 i Aneksu IV (patrz niżej). Wprowadzone zmiany nie wpływają zatem na zakres i wnioski z analizy.

W ramach rozdziału 4.4 dodanie zapisu:

Zwiększony hematokryt

Podczas stosowania dapagliflozyny obserwowano zwiększenie wartości hematokrytu (patrz punkt 4.8). Pacjentów ze zwiększoną wartością hematokrytu należy obserwować i badać czy nie występuje u nich choroba hematologiczna.

Dodanie ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji dapagliflozyna, wnioski naukowe przyjęte przez komitet PRAC są następujące:

Biorąc pod uwagę dostępne dane dotyczące polycytemii, pochodzące z piśmiennictwa i zgłoszeń spontanicznych oraz uwzględniając możliwy mechanizm działania, komitet PRAC uważa związek przyczynowy pomiędzy dapagliflozyną a wystąpieniem polycytemii za co najmniej racjonalnie uzasadnioną możliwość. Komitet PRAC doszedł do wniosku, że druki informacyjne produktów zawierających dapagliflozynę powinny zostać odpowiednio zmienione. Po zapoznaniu się z rekomendacjami komitetu PRAC, komitet CHMP zgadza się z całościowymi wnioskami komitetu PRAC i podstawami do rekomendacji.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji dapagliflozyna komitet CHMP uznał, że **bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego substancję czynną dapagliflozyna pozostaje niezmienny**, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Uwagi zaimplementowano w ramach niniejszego dokumentu w postaci uzasadnień albo dodatkowych analiz wrażliwości.

Wykaz załączników

Do niniejszego raportu załączono następujące załączniki:









- raport „Health Economics and Outcomes Research (HEOR). Cardiff T2DM Model with integrated DECLARE risk equations. Technical Document, 26 June 2019” – patrz „H272. AZ - DECLARE Integrated Model - Technical Document (20190626)”;
- pliki Excel: Cardiff T2DM Model + DECLARE (20190626) (oraz potrzebny do działania modelu plik Diab2Sampling.dll) oraz BIA AR_Forxiga_DM_minimalne.

Spis rysunków

Ryc. 1. Model Cardiff T2DM ze zintegrowanymi równaniami DECLARE – przeżycie.28

Spis tabel

Tab. 1. Zmiany w odniesieniu do wcześniejszego wniosku.	4
Tab. 2. Wyniki analizy progowej dla rozpatrywanych scenariuszy: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.	6
Tab. 3. Wyniki analizy progowej dla DAPA vs PLA. Wariant nerkowy.	6
Tab. 4. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg PTD 2024.	11
Tab. 5. System klasyfikacji dowodów z badań naukowych w wytycznych PTD 2024.	12
Tab. 6. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla wariantu podstawowego (BC) i konserwatywnego (SA).	15
Tab. 7. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu podstawowego - analiza z RSS.	16
Tab. 8. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu podstawowego - analiza bez RSS.	16
Tab. 9. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu konserwatywnego - analiza z RSS.*	17
Tab. 10. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu konserwatywnego - analiza bez RSS.*	17
Tab. 11. Istotność kliniczna punktów końcowych.	22
Tab. 12. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla wariantu podstawowego (BC) oraz analiz wrażliwości uwzględniających dodatkowe koszty związane z przyrostem masy ciała u pacjentów z BMI.	26
Tab. 13. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla wariantu podstawowego (BC) i wariantu analizy wrażliwości (SA).*	29
Tab. 14. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla wariantu podstawowego (BC) z perspektywy NFZ i wariantu analizy wrażliwości (SA).*	39
Tab. 15. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu wrażliwości: 70% opakowań wydawanych bezpłatnie. Analiza z RSS.	39
Tab. 16. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu wrażliwości: 70% opakowań wydawanych bezpłatnie. Analiza bez RSS.	39
Tab. 17. Obciążenia budżetowe NFZ w obecnym wskazaniu w horyzoncie analizy.*	41
Tab. 18. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu wrażliwości: Uwzględnienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (w tym hipoglikemii) oraz kosztów związanych z wysokim BMI - analiza z RSS.	43
Tab. 19. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu wrażliwości: Uwzględnienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (w tym hipoglikemii) oraz kosztów związanych z wysokim BMI - analiza bez RSS.	43
Tab. 20. Dane kosztowe dla grupy limitowej 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny.	44
Tab. 21. Dapagliflozyna – koszty.	45
Tab. 22. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla wariantu podstawowego (BC) i wariantu analizy wrażliwości (SA).*	45
Tab. 23. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu wrażliwości: zmiana podstawy limitu. Analiza z RSS.	46

Tab. 24. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu wrażliwości: zmiana podstawy limitu. Analiza bez RSS.	46
	47
	47
	47
	48
	48
	49
	49
	49
Tab. 33. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu wrażliwości: zwiększenie kosztów lancetów o 10%. Analiza z RSS.	50
Tab. 34. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu wrażliwości: zwiększenie kosztów lancetów o 10%. Analiza bez RSS.	50
Tab. 35. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu wrażliwości: zmniejszenie kosztów lancetów o 10%. Analiza z RSS.	51
Tab. 36. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu wrażliwości: zmniejszenie kosztów lancetów o 10%. Analiza bez RSS.	51

Bibliografia

- ¹ Biuletyn Informacji Publicznej - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenia MZ 2023 - 105/2023 ZLC, <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8204-105-2023-zlc?highlight=WyJmb3J4aWdhliwiMDU5MDk50TA5NzU4ODQsZm9yeGlnYSJd> [19.11.2024 r.].
- ² Biuletyn Informacji Publicznej - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenia MZ 2023 - 105/2023 ZLC, Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 105/2023, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/105/AWA/OT.423.0.19.2023_Forxiga_BIP_REOPTR.pdf [19.11.2024 r.].
- ³ Luo Y, et al. Selective sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in the improvement of hemoglobin and hematocrit in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Feb 1;15:1333624. doi: 10.3389/fendo.2024.1333624. eCollection 2024.
- ⁴ Yankah, R. K., et al. (2024). "Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Cardiovascular Protection among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review." *Journal of Diabetes Research* 2024.
- ⁵ Abdelhady HA, et al. Impact of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Cureus*. 2024 Sep 3;16(9):e68560. doi: 10.7759/cureus.68560. eCollection 2024 Sep.
- ⁶ Sinha T, et al. The Comparison of the Effectiveness of Dapagliflozin and Empagliflozin in the Prevention of Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis. *Cureus*. 2024 Sep 19;16(9):e69711. doi: 10.7759/cureus.69711. eCollection 2024 Sep.
- ⁷ Wiviott SD., Raz I, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes" *N Engl J Med* 2019;380(4) 347-57.
- ⁸ Norhammar A, Bodegård J, Nyström T, Thuresson M, Nathanson D, Eriksson JW. Dapagliflozin and cardiovascular mortality and disease outcomes in a population with type 2 diabetes similar to that of the DECLARE-TIMI 58 trial: A nationwide observational study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2019 21:5 (1136-1145).
- ⁹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r> [19.11.2024 r.].
- ¹⁰ Raport refundacyjny, <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8699.html> [19.11.2024 r.].
- ¹¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Rekomendacja nr 126/2023 z dnia 6 listopada 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/105/REK/2023_11_06_BP_RP_nr_126_2023_Forxiga_BIP_REOPTR.pdf [19.11.2024 r.].
- ¹² Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zlecenie nr 68/2020, <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6659-68-2020-zlc> [stan na 20.11.2024 r.].
- ¹³ McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E,

Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction., *N Engl J Med.*, 2019, 381(21):1995-2008.

¹⁴ Kosiborod M. N., Jhund P. S., Docherty K. F., Diez M., Petrie M. C, Verma S., Nicolau J. C., Merkely B., DeMets D. L., Inzucchi S. E., Køber L., Martinez F. A., Ponikowski P., Sabatine M. S., Solomon S. D., Bengtsson O., Lindholm D., Niklasson A., Sjöstrand M., Langkilde A. M. , McMurray J. J. V. , Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction Results From the DAPA-HF Trial, *Circulation*, 2020, 141: 90-99.

¹⁵ Solomon S.D., McMurray J.J.V., Claggett B., de Boer R.A., DeMets D., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Martinez F., Shah S.J., Desai A.S., Jhund P.S., Belohlavek J., Chiang C.-E., Borleffs C.J.W., Comin-Colet J., Dobreanu D., Drozd J., Fang J.C., Alcocer-Gamba M.A., Al Habeeb W., Han Y., Cabrera Honorio J.W., Janssens S.P., Katova T., Kitakaze M., Merkely B., O'Meara E., Saraiva J.F.K., Tereshchenko S.N., Thierer J., Vaduganathan M., Vardeny O., Verma S., Pham V.N., Wilderäng U., Zozerska N., Bachus E., Lindholm D., Petersson M., Langkilde A.M. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine* 2022 387:12 (1089-1098).

¹⁶ Inzucchi S.E., Claggett B.L., Vaduganathan M., Desai A.S., Jhund P.S., de Boer R.A., Hernandez A.F., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Martinez F., Shah S.J., Verma S., Han Y., Kerr Saraiva J.F., Bengtsson O., Petersson M., Langkilde A.M., McMurray J.J.V., Solomon S.D. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction by baseline glycaemic status (DELIVER): a subgroup analysis from an international, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 2022 10:12 (869-881).

¹⁷ Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.

¹⁸ Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Toto RD, Sjöström CD, Langkilde AM, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Jan;9(1):22-31.

¹⁹ Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000 Aug 12;321(7258):405-12.

²⁰ Sieradzki J. Cele leczenia cukrzycy typu 2 w świetle światowych wytycznych. Możliwości ich osiągnięcia w praktyce klinicznej. *Diabetologia Praktyczna* 2001, tom 2, supl. C, 17-23.

²¹ Czupryniak L, Nieznaj M, Szymańska-Garbacz E, Saryusz-Wolska M. Wpływ insulinoterapii na masę ciała u chorych na cukrzycę typu 2. Czy należy obawiać się leczenia insuliną osób otyłych? *Przew Lek.* 2008;3:35-38.

²² Sieradzki J. Otyłość a cukrzyca. *Przew Lek.* 2000;7:90-97.

²³ MacMahon S., Peto R., Cutler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.

²⁴ Collins R., Peto R., MacMahon S. i wsp. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Cz. 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-838.

-
- ²⁵ Clarke PM, Gray AM, Briggs A et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with Type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia* 2004;47:1747-59.
- ²⁶ Hayes AJ, Leal J, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. UKPDS Outcomes Model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia* 2013;56(9):1925-33.
- ²⁷ Palmer AJ, Clarke P, Gray A, Leal J, Lloyd A, Grant D, et al. Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fifth Mount Hood challenge meeting. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2013;16(4):670-85.
- ²⁸ Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fourth Mount Hood Challenge Meeting. *Diabetes Care* 2007;30:1638-46.
- ²⁹ McEwan P, Bennett H, Qin L, Bergenheim K, Gordon J, Evans M. An alternative approach to modelling HbA1c trajectories in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2017;19(5):628-34.
- ³⁰ McEwan P, Evans M, Kan H, Bergenheim K. Understanding the inter-relationship between improved glycaemic control, hypoglycaemia and weight change within a long-term economic model. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2010;12(5):431-6.
- ³¹ McEwan P, Bergenheim K, Yuan Y, Tetlow AP, Gordon JP. Assessing the relationship between computational speed and precision. *PharmacoEconomics*. 2010;28(8):665-74.
- ³² McEwan P, Evans M, Bergenheim K. A population model evaluating the costs and benefits associated with different oral treatment strategies in people with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2010;12(7):623-30.
- ³³ McEwan P, Ward T, Bennett H, Bergenheim K. Validation of the UKPDS 82 risk equations within the Cardiff Diabetes Model. *Cost effectiveness and resource allocation : C/E*. 2015;13:12-.
- ³⁴ McEwan P, Bennett H, Ward T, Bergenheim K. Refitting of the UKPDS 68 risk equations to contemporary routine clinical practice data in the UK. *PharmacoEconomics*. 2015;33(2):149-61.
- ³⁵ McEwan P, Gordon J, Evans M, Ward T, Bennett H, Bergenheim K. Estimating Cost-Effectiveness in Type 2 Diabetes: The Impact of Treatment Guidelines and Therapy Duration. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2015;35(5):660-70.
- ³⁶ McEwan P, Peters JR, Bergenheim K, Currie CJ. Evaluation of the costs and outcomes from changes in risk factors in type 2 diabetes using the Cardiff stochastic simulation cost-utility model (DiabForecaster). *Current Medical Research and Opinion*. 2006;22(1):121-9.
- ³⁷ McEwan P, Peters JR, Bergenheim K, Currie CJ. Evaluation of the costs and outcomes from changes in risk factors in type 2 diabetes using the Cardiff stochastic simulation cost-utility model (DiabForecaster). *Curr Med Res Opin* 2006;22:121-9.
- ³⁸ McEwan P, Bergenheim K, Yuan Y, Tetlow AP, Gordon JP. Assessing the relationship between computational speed and precision. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(8):665-74.
- ³⁹ Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Econ*. 2005 Mar;14(3):217-30.
- ⁴⁰ Cummins E, Scott N, Rothnie K, Waugh N, Fraser C, Philip S, Brazzelli M. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. Aberdeen HTA Group, Institute of Applied Health Sciences, University of Aberdeen, 2012.
- ⁴¹ Mohan V, Saboo B, Khader J, Modi KD, Jindal S, Wangnoo SK, Amarnath S. Position of Sulfonylureas in the Current ERA: Review of National and International Guidelines. *Clin Med Insights Endocrinol*
-

Diabetes. 2022 Feb 14;15:11795514221074663. doi: 10.1177/11795514221074663. PMID: 35185350; PMCID: PMC8854230.

⁴² Filozof C, Gautier JF. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. *Diabet Med*. 2010 Mar;27(3):318-26

⁴³ Dei Cas A, Spigoni V, Cito M, Aldigeri R, Ridolfi V, Marchesi E, Marina M, Derlindati E, Aloe R, Bonadonna RC, Zavaroni I. Vildagliptin, but not glibenclamide, increases circulating endothelial progenitor cell number: a 12-month randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2017 Feb 23;16(1):27

⁴⁴ Derosa G, Bonaventura A, Bianchi L, Romano D, Fogari E, D'Angelo A, Maffioli P. Vildagliptin compared to glimepiride on post-prandial lipemia and on insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Metabolism*. 2014 Jul;63(7):957-67.

⁴⁵ Nauck, M. A., G. Meininger, et al. (). Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes, obesity & metabolism*, 2007, 9(2): 194-205.

⁴⁶ Arechavaleta, R., T. Seck, et al., Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes, obesity & metabolism*, 2011, 13(2): 160-168.

⁴⁷ Ahrén, B., S. L. Johnson, et al. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes care*, 2014, 37(8): 2141-2148.

⁴⁸ Tamez-Pérez, H. E., Efficacy and safety of initial treatment with glimepiride versus sitagliptin in type 2 diabetes. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2015, 53(2): 142-148.

⁴⁹ Mohan V, Saboo B, Khader J, Modi KD, Jindal S, Wangnoo SK, Amarnath S. Position of Sulfonylureas in the Current ERA: Review of National and International Guidelines. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2022 Feb 14;15:

⁵⁰ Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych z cukrzycą 2023, <https://ptdiab.pl/zalecenia-ptd/zalecenia-aktywni-czlonkowie-2023> [29.09.2023 r.]

⁵¹ Carney G, Kim JD, O'Sullivan C, Thompson W, Bassett K, Levin J, Dormuth CR. Treatment pattern trends of medications for type 2 diabetes in British Columbia, Canada. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022 Nov;10(6):e002995.

⁵² Mardetko N, Nabergoj Makovec U, Locatelli I, Janez A, Kos M. Uptake of new antidiabetic medicines in 11 European countries. *BMC Endocr Disord*. 2021 Jun 25;21(1):127. doi: 10.1186/s12902-021-00798-3. PMID: 34172020; PMCID: PMC8235847.

⁵³ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.

⁵⁴ 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 ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. *Dz.U.* 2023 poz. 2345.

⁵⁵ Clarke PM, Gray AM, Briggs A et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with Type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia* 2004;47:1747-59.

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

⁵⁷ Palmer AJ, Clarke P, Gray A, Leal J, Lloyd A, Grant D, et al. Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fifth Mount Hood challenge meeting. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2013;16(4):670-85.

⁵⁸ Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fourth Mount Hood Challenge Meeting. *Diabetes Care* 2007;30:1638-46.

⁵⁹ McEwan P, Bennett H, Qin L, Bergenheim K, Gordon J, Evans M. An alternative approach to modelling HbA1c trajectories in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2017;19(5):628-34.

⁶⁰ McEwan P, Evans M, Kan H, Bergenheim K. Understanding the inter-relationship between improved glycaemic control, hypoglycaemia and weight change within a long-term economic model. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2010;12(5):431-6.

⁶¹ McEwan P, Bergenheim K, Yuan Y, Tetlow AP, Gordon JP. Assessing the relationship between computational speed and precision. *PharmacoEconomics*. 2010;28(8):665-74.

⁶² McEwan P, Evans M, Bergenheim K. A population model evaluating the costs and benefits associated with different oral treatment strategies in people with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2010;12(7):623-30.

⁶³ McEwan P, Ward T, Bennett H, Bergenheim K. Validation of the UKPDS 82 risk equations within the Cardiff Diabetes Model. *Cost effectiveness and resource allocation : C/E*. 2015;13:12-.

⁶⁴ McEwan P, Bennett H, Ward T, Bergenheim K. Refitting of the UKPDS 68 risk equations to contemporary routine clinical practice data in the UK. *PharmacoEconomics*. 2015;33(2):149-61.

⁶⁵ McEwan P, Gordon J, Evans M, Ward T, Bennett H, Bergenheim K. Estimating Cost-Effectiveness in Type 2 Diabetes: The Impact of Treatment Guidelines and Therapy Duration. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2015;35(5):660-70.

⁶⁶ McEwan P, Peters JR, Bergenheim K, Currie CJ. Evaluation of the costs and outcomes from changes in risk factors in type 2 diabetes using the Cardiff stochastic simulation cost-utility model (DiabForecaster). *Current Medical Research and Opinion*. 2006;22(1):121-9.

⁶⁷ McEwan P, Peters JR, Bergenheim K, Currie CJ. Evaluation of the costs and outcomes from changes in risk factors in type 2 diabetes using the Cardiff stochastic simulation cost-utility model (DiabForecaster). *Curr Med Res Opin* 2006;22:121-9.

⁶⁸ McEwan P, Bergenheim K, Yuan Y, Tetlow AP, Gordon JP. Assessing the relationship between computational speed and precision. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(8):665-74.

⁶⁹ Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Econ*. 2005 Mar;14(3):217-30.

⁷⁰ Cummins E, Scott N, Rothnie K, Waugh N, Fraser C, Philip S, Brazzelli M. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. Aberdeen HTA Group, Institute of Applied Health Sciences, University of Aberdeen, 2012.

^{sss} Uchwała Nr 30/2023/IV w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2023 r. 22-12-2023, <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-302023iv,6649.html> [dostęp 20.11.2024 r.].

^{ttt} Uchwała Nr 5/2024/IV w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. 02-04-2024, <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html> [dostęp 20.11.2024 r.].

^{uuu} Uchwała Nr 18/2024/IV W sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za I kwartał 2024 r. 02-07-2024, <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-182024iv,6668.html> [dostęp 20.11.2024 r.].

^{vvv} Uchwała Nr 29/2024/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r. 17-10-2024, <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-292024iv,6679.html> [dostęp 20.11.2024 r.].

^{www} Raport refundacyjny. 04-11-2024, <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8699.html> [dostęp 20.11.2024 r.].

^{xxx} Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenia ministra zdrowia - lista leków refundowanych, <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> [dostęp 20.11.2024 r.].

^{yyy} NFZ o zdrowiu, Cukrzyca. Warszawa, listopad 2019. https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/205/mod_resource/content/4/nfz_o_zdrowiu_cukrzyca.pdf [dostęp 20.11.2024 r.].

^{zzz} NFZ o zdrowiu. Otyłość i jej konsekwencje. 2024-05-15, <https://ezdrowie.gov.pl/19636> [stan na 20.11.2024 r.].

