

Odpowiadając na pismo z dnia 28 listopada 2025 r. (znak: OTAP.423.1.2025.21.DD) przedstawiam poniższe wyjaśnienia oraz załączam analizy zawierające uzupełnienia zgodne ze wskazanymi uwagami

Cukrzyca typu 2

A. Cukrzyca typu 2
I. Uwagi do całości analiz
Uwaga AOTMiT: 1. Populacja przyjęta w analizach jest niezgodna z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1, § 5 ust. 2 pkt 1 lit. b, § 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). Wnioskowanym wskazaniem jest cukrzyca typu 2, w zakresie uzupełnienia wskazań dotąd nierefundowanych, zgodnie ze wskazaniami zarejestrowanymi. W analizach Wnioskodawcy wskazano na 5 subpopulacji pacjentów z cukrzycą typu 2 stanowiących rozszerzenie o populację nieobjętą refundacją przez lek Forxiga, tj.: pacjenci rozpoczynający terapię w skojarzeniu z innym lekiem, obarczeni bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (subpopulacja 1.); pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym leczeni w skojarzeniu z innym lekiem (subpopulacja 2.); pacjenci, u których nie osiągnięto pożądanego efektu klinicznego po stosowaniu metforminy (subpopulacja 3.); pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (subpopulacja 4.) oraz pacjenci z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania metforminy (subpopulacja 5.). Nie odniesiono się natomiast do populacji pediatrycznej (dzieci w wieku ≥ 10 lat). W kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy nie zawężono wyszukiwania do populacji osób dorosłych, jednakże włączone badania dotyczyły wyłącznie pacjentów ≥ 18 lat. Nie przeprowadzono jednocześnie dodatkowego wyszukiwania odnoszącego się do populacji pediatrycznej. Ponadto, nie wskazano, czy zdefiniowana subpopulacja 2. odnosi się do pacjentów rozpoczynających terapię w skojarzeniu z innym lekiem, pacjentów wcześniej stosujących terapię skojarzoną czy zarówno pacjentów rozpoczynających i kontynuujących terapię skojarzoną. Zgodnie z zapisami ChPL Diafrix oraz aktualnie refundowanymi wskazaniami dla dapagliflozyny, populacje, o które wnioskowane jest rozszerzenie refundacji dapagliflozyny do aktualnie zarejestrowanych wskazań to: pacjenci pediatryczni (≥ 10 lat) z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji lub stosujący terapię z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2; pacjenci dorośli z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, z wyłączeniem pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, stosujący co najmniej jeden lek hipoglikemizujący lub rozpoczynający terapię w skojarzeniu z innym lekiem; pacjenci dorośli z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji. Proszę o dokonanie stosownych uzupełnień. <u>Dodatkowo na końcu pisma wskazano:</u> Dodatkowo zwracam się z uprzejmą prośbą o wskazanie powodów wyodrębnienia w ramach wskazania dotyczącego cukrzycy typu 2 subpopulacji pacjentów, u których nie osiągnięto pożądanego efektu klinicznego po stosowaniu metforminy (subpopulacja 3.) oraz subpopulacji z przewlekłą chorobą nerek (subpopulacja 4.).

Odpowiedź Wnioskodawcy:

W celu kompleksowego odniesienia się do uwag dotyczących rozbieżności pomiędzy populacją przyjętą w przeprowadzonych analizach a populacją docelową wskazaną we wniosku, poniżej przedstawiono stosowne wyjaśnienia oraz uzupełnienia.

1. Punkt wyjścia przy definiowaniu populacji docelowej

Populacja docelowa została zdefiniowana w oparciu o trzy komplementarne źródła:

Charakterystykę Produktu Leczniczego Diaflix (dapagliflozyna)

Diaflix jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów oraz dzieci w wieku ≥ 10 lat, w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne:

- w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji,
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2.

Aktualne wskazanie refundacyjne dapagliflozyny w cukrzycy typu 2 (Forxiga)

Obecnie refundacja w cukrzycy typu 2 obejmuje dorosłych pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zgodnie z definicją przyjętą w obowiązującej decyzji refundacyjnej.

Aktualne wytyczne kliniczne (międzynarodowe i polskie)

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi^{1 2 3 4}, SGLT-2 (w tym dapagliflozyna) są rekomendowane u:

- Pacjentów z cukrzycą typu 2 i bardzo wysokim lub wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym: flozyny mogą być rozważane jako leki pierwszego wyboru z uwagi na efekt sercowo-naczyniowy i nefroprotekcyjny tej grupy leków
- Pacjentów z cukrzycą typu 2 niezależnie od ryzyka sercowo-naczyniowego: flozyny mogą być rozważane w kolejnym etapie leczenia (druga linia), gdy metformina nie wystarcza lub gdy preferowana jest terapia bez ryzyka hipoglikemii i z korzystnym wpływem na masę ciała. W przypadku nietolerancji metforminy zaleca się stosowanie flozyn jako leczenie pierwszego rzutu.
- Pacjentów z cukrzycą typu 2 i współistniejącą przewlekłą chorobą nerek: z eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m².

Aktualizacja wytycznych klinicznych została przedstawiona w rozdziale 3.8 APD DMT2.

Na tym tle wnioskowana populacja docelowa dla Diaflix została zdefiniowana tak, aby:

- pozostać w pełnej zgodności z ChPL,
- uzupełnić lukę refundacyjną względem obowiązującego, zawężonego do bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego wskazania dapagliflozyny w cukrzycy typu 2,
- być spójna z aktualnymi wytycznymi klinicznymi, które rekomendują stosowanie SGLT-2 szerzej niż obecny zakres refundacji.

¹ Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2025 r.: <https://ptdiab.pl/zalecenia-ptd/zalecenia-kliniczne-dotyczace-postepowania-u-osob-z-cukrzyca-2025>

² Wytyczne American Diabetes Association z 2025 r.: https://diabetesjournals.org/care/article/48/Supplement_1/S181/157569/9-Pharmacologic-Approaches-to-Glycemic-Treatment

³ Wytyczne European Society of Cardiology z 2023 r.: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/CVD-and-Diabetes-Guidelines>

⁴ Wytyczne National Institute for Health and Care Excellence z 2022 r.: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>

2. Odniesienie do pięciu subpopulacji a wnioskowane wskazanie

Przyjęty podział na pięć subpopulacji miał charakter analityczny – pozwalał odwzorować zalecenia z wytycznych klinicznych, w tym:

- zróżnicowany poziom ryzyka sercowo-naczyniowego,
- różne linie leczenia (pierwsza vs kolejna),
- współistnienie przewlekłej choroby nerek,

przy zachowaniu zgodności z nadrzędnym wskazaniem rejestracyjnym.

W świetle uwag Agencji Wnioskodawca doprecyzowuje, że:

Subpopulacja 1. (bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe)

- Obejmuje pacjentów, u których dapagliflozyna byłaby stosowana w 1. linii farmakoterapii w skojarzeniu z innym lekiem przeciwcukrzycowym, przy spełnieniu kryteriów bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.
- Taki sposób definiowania jest spójny z wytycznymi, które przewidują stosowanie SGLT-2 na pierwszym etapie leczenia skojarzonego w przypadku bardzo wysokiego ryzyka-sercowo naczyniowego.
- Jest to więc rozszerzenie względem aktualnej refundacji, która obejmuje wyłącznie dorosłych pacjentów, już leczonych ≥ 1 lekiem hipoglikemizującym (a więc de facto w 2. linii).

Subpopulacja 2. (wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe)

- Obejmuje pacjentów, u których dapagliflozyna byłaby stosowana w 1. linii farmakoterapii w skojarzeniu z innym lekiem przeciwcukrzycowym, przy spełnieniu kryteriów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.
- Taki sposób definiowania jest spójny z wytycznymi, które przewidują stosowanie SGLT-2 na pierwszym etapie leczenia skojarzonego w przypadku wysokiego ryzyka-sercowo naczyniowego.
- Jest to więc rozszerzenie względem aktualnej refundacji, która obejmuje wyłącznie dorosłych pacjentów, już leczonych ≥ 1 lekiem hipoglikemizującym (a więc de facto w 2. linii).
- **Doprecyzowanie w odpowiedzi na uwagę Agencji: subpopulacja 2 obejmuje pacjentów rozpoczynających farmakoterapię skojarzoną z dapagliflozyną. Jednocześnie doprecyzowano zapis definicji subpopulacji nr 2. w odpowiednich miejscach w raportach HTA dot. DMT2.**

Subpopulacja 3. (niepowodzenie metforminy, niezależnie od ryzyka CV z wyłączeniem pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym)

- Obejmuje pacjentów, u których dapagliflozyna byłaby stosowana w drugiej linii farmakoterapii, w skojarzeniu z innym lekiem przeciwcukrzycowym, u których pomimo stosowania metforminy nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii. Metformina, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi, pozostaje podstawą leczenia cukrzycy niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, a dodatkowo – z uwagi na szerokie wskazanie refundacyjne – stanowi w Polsce lek pierwszego wyboru w leczeniu cukrzycy w pierwszej linii.
- Populacja ta obejmuje pacjentów niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, z wyłączeniem chorych o bardzo wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym, którzy są obecnie objęci refundacją dapagliflozyny w Polsce.

- Taki sposób definiowania jest spójny z wytycznymi, które przewidują intensyfikację leczenia poprzez dodanie SGLT-2 w razie nieskuteczności dotychczasowej terapii, niezależnie od wyjściowego ryzyka sercowo-naczyniowego.
- **Subpopulacja 3. stanowi zatem dopełnienie aktualnie refundowanej 2. linii leczenia dapagliflozyną w cukrzycy typu 2.**

Subpopulacja 4. (przewlekła choroba nerek, eGFR ≥ 20 – < 90 ml/min/1,73 m²)

- Subpopulacja została wyodrębniona w celu podkreślenia znaczenia stosowania dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 współistniejącą z przewlekłą chorobą nerek, gdyż obecność PChN istotnie wpływa na przebieg choroby, rokowanie oraz podejmowane decyzje terapeutyczne.
- Zgodnie z wytycznymi, u chorych z cukrzycą typu 2 i PChN zaleca się stosowanie SGLT-2 w celu redukcji ryzyka progresji PChN oraz powikłań sercowo-naczyniowych, przy eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m².
- **Subpopulacja 4 jest zgodna z obowiązującymi zaleceniami klinicznymi oraz mieści się w zakresie wskazania rejestracyjnego Diafrix. Kryterium eGFR < 90 ml/min/1,73 m² wprowadzono wyłącznie w celu formalnego wyodrębnienia pacjentów z PChN, ponieważ wartości ≥ 90 ml/min/1,73 m² odpowiadają prawidłowej funkcji nerek, a tym samym nie stanowią populacji docelowej terapii nefroprotektoryjnej.**

Subpopulacja 5. (nietolerancja/przeciwwskazania do metforminy, niezależnie od ryzyka CV)

- Obejmuje pacjentów, u których dapagliflozyna byłaby stosowana w pierwszej linii farmakoterapii w monoterapii, w związku z brakiem możliwości stosowania metforminy z powodu jej nietolerancji lub występowania przeciwwskazań.
- Taki sposób definiowania jest spójny z wytycznymi, które przewidują stosowanie SGLT-2 jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku nietolerancji metforminy, niezależnie od ryzyka CV.
- Jest to bezpośrednie odzwierciedlenie wskazania rejestracyjnego Diafrix w monoterapii.

3. Populacja pediatryczna (dzieci ≥ 10 lat)

Agencja słusznie zwraca uwagę, że definicje poszczególnych subpopulacji nie odwoływały się do bezpośrednio do populacji pediatrycznej, pomimo że wskazanie rejestracyjne Diafrix obejmuje dzieci w wieku ≥ 10 lat.

W związku z tym Wnioskodawca doprecyzowuje, że w definicjach subpopulacji nie stosowano odrębnych kategorii wiekowych (dzieci ≥ 10 lat i dorośli), ponieważ ich konstrukcja opierała się na przesłankach klinicznych wynikających z przebiegu cukrzycy typu 2, w których algorytmy terapeutyczne określone w wytycznych są zbieżne w poszczególnych grupach pacjentów, niezależnie od wieku.

W szczególności:

- w subpopulacjach 1. i 2. elementy takie jak wiek pacjenta czy czas trwania cukrzycy pojawiają się jako kryteria wynikające z definicji bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi;
- w pozostałych subpopulacjach wiek nie został wyodrębniony, ponieważ kryteria kliniczne użyte do ich zdefiniowania są takie same dla dorosłych i dla dzieci ≥ 10 lat, zgodnie z aktualnymi wytycznymi.

Jednak aby zapewnić formalną zgodność z zakresem wskazania rejestracyjnego Diafrix, doprecyzowano zapisy definicji subpopulacji w odpowiednich miejscach w raportach HTA dot. DMT2, wskazując, że każda z pięciu subpopulacji obejmuje zarówno dzieci ≥ 10 lat, jak i dorosłych.

Ponadto w kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego nie wprowadzono ograniczeń wiekowych, aby umożliwić identyfikację badań obejmujących możliwie najszerszą populację rejestracyjną, tj. zarówno dorosłych, jak i dzieci ≥ 10 lat.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań spełniających kryteria kwalifikacji, które obejmowałyby populację pediatriczną — co odzwierciedla aktualny stan dowodów, a nie brak przeprowadzonego wyszukiwania w populacji pediatricznej. W rozdziale 4.3 AKL DMT2, w którym zestawiono badania włączone do analizy, podkreślono brak odnalezienia badań obejmujących populację pediatriczną powyżej 10 roku życia (zgodnie z wnioskowanym wskazaniem).

Nieodnalezienie badań pediatricznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu może wynikać z ograniczonej liczby badań klinicznych, w tym badań randomizowanych przeprowadzonych w tej grupie wiekowej. Należy także podkreślić, że rejestracja dapagliflozyny u dzieci ≥ 10 lat opierała się w głównie na ekstrapolacji danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa z populacji dorosłych, uzupełnionej badaniami farmakokinetyki/farmakodynamiki wykazującymi podobny profil ekspozycji i działania u młodzieży (10-17 lat). Takie podejście jest zgodne z obowiązującymi wytycznymi w zakresie ekstrapolacji pediatricznej (ICH E11A) oraz z praktyką ocen HTA leków pediatricznych, gdzie przy niewielkiej liczebności populacji i małej liczbie badań klinicznych w populacji dziecięcej dopuszcza się oparcie na danych z badań dorosłych wspartych analizą farmakokinetyki/farmakodynamiki. **Kwestia potencjalnych przyczyn prowadzących do nieodnalezienia dowodów naukowych w populacji pediatricznej w przedmiotowej analizie została szerzej omówiona w rozdziale 9. AKL DMT2.**

4. Podsumowanie zgodności populacji przyjętej w analizach z wnioskowanym wskazaniem

Uwzględniając powyższe doprecyzowania, Wnioskodawca podkreśla, że:

- Populacja przyjęta w analizach jest zgodna z populacją docelową wskazaną we wniosku i pokrywa populacje wymienione przez Agencję jako docelowe dla rozszerzenia refundacji, z wyłączeniem pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, aktualnie objętych refundacją przez produkt Forxiga.
- Podział na pięć subpopulacji ma charakter techniczno-analityczny i służy przejrzystemu odwzorowaniu rekomendacji wytycznych, nie wykraczając poza wnioskowane wskazanie.
- Doprecyzowano zakres subpopulacji 2. oraz podano powody wyodrębnienia subpopulacji 3. i 4.
- Populacja pediatriczna (≥ 10 lat) została ujęta w sposób jednoznaczny w definicji populacji docelowej.

Uwaga AOTMiT:

2. Nie spełniono wymagań minimalnych w zakresie technologii opcjonalnych przyjętych we wszystkich analizach (§ 4 ust. 3 pkt 1, § 5 ust. 2 pkt 1, § 6 ust. 1 Rozporządzenia).

Jako komparatory dla wnioskowanej technologii uwzględniono metforminę i pochodne sulfonilomocznika, wskazując, iż są to technologie aktualnie refundowane we wnioskowanym wskazaniu, a sam wybór komparatorów „został ograniczony do terapii alternatywnych wskazywanych w wytycznych jako standard inicjowania farmakoterapii u pacjentów z cukrzycą typu 2”. Należy jednak zauważyć, iż zgodnie z zapisami ChPL Diaflic, stosowanie dapagliflozyny nie jest ograniczone wyłącznie do inicjowania farmakoterapii w cukrzycy typu 2, może być ona stosowana również u pacjentów wcześniej leczonych farmakologicznie. Ponadto, pacjenci z cukrzycą typu 2 stosują również leki przeciwcukrzycowe pełnopłatne (nieobjęte refundacją), co zostało uwzględnione w ramach analizy wpływu na budżet (tj. uwzględniono stosowanie empagliflozyny i kanagliflozyny).

W związku z powyższym, należy uznać, że we wnioskowanej populacji komparatorami dla wnioskowanej interwencji są: inne flozyny – tj. empagliflozyna i kanagliflozyny, DPP-4i, a także: GLP1-RA, TZD.

Należy także zwrócić uwagę, iż na rynku polskim, poza lekiem Forxiga, dostępny jest też inny lek, w którym substancją czynną jest dapagliflozyna: lek Daforbis. Ponadto, zarejestrowany jest też lek Empelic (empagliflozyna). W związku z powyższym, zasadnym jest uwzględnienie ww. leków w ramach oszacowań analiz: ekonomicznej i wpływu na budżet.

Odpowiedź Wnioskodawcy:

W odpowiedzi na uwagę Agencji dotyczącą niespełnienia wymagań minimalnych w zakresie technologii opcjonalnych, poniżej przedstawiono odpowiednie wyjaśnienia.

1. Standard leczenia cukrzycy typu 2 – punkt wyjścia dla doboru komparatora

Wybór komparatora przedstawiony w APD DMT2 w rozdziale 5. przeprowadzono zgodnie z polskimi i międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi.

W raporcie wskazano, że inhibitory SGLT-2 (w tym dapagliflozyna) są obecnie standardem postępowania we wnioskowanych subpopulacjach chorych i – obok agonistów receptora GLP-1 – należą do dwóch preferowanych grup leków dodawanych do metforminy na wczesnym etapie leczenia cukrzycy typu 2. W konsekwencji, wybór komparatorów dla dapagliflozyny w pierwszej kolejności został ograniczony do terapii alternatywnych wskazywanych w wytycznych jako standard inicjowania farmakoterapii u pacjentów z cukrzycą typu 2, tj. inne inhibitory SGLT-2 (empagliflozyna, kanagliflozyna), GLP-1 i metformina. Przyjęcie takiego podejścia było uzasadnione koniecznością prawidłowej identyfikacji komparatorów w subpopulacjach, w których leczenie dapagliflozyną byłoby stosowane w 1. linii.

W kolejnych akapitach raportu szczegółowo przedstawiono odrębny dobór komparatorów dla pozostałych subpopulacji, tj. pacjentów z nietolerancją/ przeciwwskazaniami do metforminy lub wcześniej leczonych farmakologicznie – po niepowodzeniu metforminy. Dobór komparatorów został przeprowadzony zgodnie z wytycznymi dla dalszych etapów terapii, czego odzwierciedleniem była obecność pochodnych sulfonilomocznika jako komparatora stosowanego w skojarzeniu z metforminą w 2 linii leczenia oraz w monoterapii w przypadku nietolerancji/ przeciwwskazań metforminy.

Należy zatem doprecyzować, że zgłoszona przez Agencję uwaga odnosi się do fragmentu uzasadnienia wyboru komparatora wyłącznie w subpopulacji pacjentów inicjujących leczenie farmakologiczne, a nie do całości przyjętej w raporcie metodologii doboru komparatorów — zarówno w subpopulacjach rozpoczynających terapię, jak i uprzednio leczonych farmakologicznie.

2. SGLT-2, GLP-1, DPP-4 i TZD jako technologie opcjonalne

Wymienione przez Agencję grupy leków mogą potencjalnie stanowić technologie opcjonalne w rozumieniu wytycznych klinicznych, tj. alternatywy terapeutyczne stosowane w określonych sytuacjach klinicznych. **W analizie wpływu na budżet uwzględniono stosowanie pełnopłatnych flozyn, jednak ich nieuwzględnienie w części klinicznej i ekonomicznej wynikało z interpretacji wytycznych HTA, zgodnie z którą komparator powinien być przede wszystkim technologią medyczną finansowaną ze środków publicznych w danej populacji.** Uwzględnienie pełnopłatnych flozyn w analizie wpływu na budżet spowodowane było koniecznością modelowania całkowitych zmian na rynku flozyn, które wpływają na wielkość populacji docelowej i populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana. Ponadto w analizie wpływu na budżet dodatkowo rozpatrywano wpływ wprowadzenia do refundacji produktu leczniczego Diafilix jako leku generycznego.

Należy przy tym zauważyć, że spośród wskazanych przez Agencję technologii, jedynie inhibitory DPP-4 są obecnie refundowane w Polsce we wskazaniach, które częściowo pokrywają się z definicjami wnioskowanych subpopulacji, tj. w grupie pacjentów wymagających intensyfikacji leczenia po niepowodzeniu metforminy lub u chorych, u których metformina jest przeciwwskazana bądź nietolerowana. Mimo to, zgodnie z podejściem zaakceptowanym przez Agencję w raporcie AWA Forxiga (OT.423.0.15.2024⁵), inhibitory DPP-4 zostały wykluczone jako komparator dla dapagliflozyny w podobnej sytuacji klinicznej, tj. u pacjentów po nieskuteczności leczenia hipoglikemizującego. W przywołanej analizie wskazano, że DPP-4 nie stanowią adekwatnego komparatora dla dapagliflozyny, ponieważ:

- nie są rekomendowane w wytycznych jako preferowana opcja intensyfikacji terapii po metforminie,

⁵ AWA Forxiga; AOTMI OT.423.0.15.2024; <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8709-176-2024-zlc>

- nie wykazują udokumentowanych korzyści sercowo-naczyniowych ani nefroprotekcyjnych, w przeciwieństwie do dapagliflozyny,
- oraz ich stosowanie nie odzwierciedla realistycznej ścieżki terapeutycznej przewidzianej dla pacjentów kwalifikujących się do terapii SGLT-2.

Te same przesłanki mają zastosowanie w niniejszym wniosku, szczególnie w subpopulacjach 3 i 5, gdzie celem leczenia jest odpowiednio: intensyfikacja terapii po nieskuteczności metforminy lub zastosowanie alternatywy pierwszego rzutu przy przeciwwskazaniach/nietolerancji metforminy. W związku z tym inhibitory DPP-4 — zgodnie z podejściem zaakceptowanym przez AOTMiT — nie stanowią adekwatnego komparatora dla dapagliflozyny.

Podsumowując, spośród wszystkich potencjalnych technologii opcjonalnych, wyłącznie metformina oraz pochodne sulfonilomocznika spełniają równocześnie kryterium rekomendacji w wytycznych klinicznych oraz kryterium refundacji w obrębie wnioskowanych subpopulacji. W konsekwencji ich wybór jako komparatory w przedmiotowym wniosku jest w pełni zgodny z wytycznymi HTA.

3. Produkty lecznicze zawierające dapagliflozynę (Daforbis) i empagliflozynę (Empelic)



II. Uwagi do Analizy klinicznej

Uwaga AOTMiT:

1. Przegląd Wnioskodawcy nie zawiera porównania z technologiami alternatywnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono wyników dla subpopulacji pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania metforminy (subpopulacja 5.).

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Brak przedstawienia wyników klinicznych dla subpopulacji 5. (pacjenci z przeciwwskazaniami lub nietolerancją metforminy) wynika z braku odnalezionych badań spełniających kryteria kwalifikacji do przeglądu — co odzwierciedla aktualny stan dowodów, a nie brak przeprowadzenia właściwego porównania. W rozdziale 4.3 AKL DMT2, w którym zestawiono badania włączone do analizy, podkreślono brak odnalezienia badań obejmujących populację z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania metforminy leczonych dapagliflozyną w monoterapii.

Wynika to z faktu, że większość badań klinicznych była projektowana zgodnie z obowiązującym standardem terapeutycznym, w którym metformina stanowi leczenie pierwszego wyboru, co ogranicza możliwość rekrutacji pacjentów jej niestosujących. Dodatkowo populacja pacjentów z nietolerancją metforminy jest klinicznie heterogenna i stosunkowo niewielka, co uniemożliwia przeprowadzenie odrębnych, odpowiednio zasilonych badań randomizowanych. Należy przy tym podkreślić, że subpopulacja 3. (po niepowodzeniu metforminy) oraz omawiana subpopulacja 5. są klinicznie zbliżone, ponieważ w obu przypadkach pacjent wymaga zastosowania alternatywnej terapii zgodnie z analogicznymi wytycznymi zmiany leczenia. Różnica między tymi subpopulacjami dotyczy jedynie przyczyny niestosowania metforminy, która nie wpływa na spodziewaną skuteczność floczyn. Z tego względu wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny uzyskane dla subpopulacji 3. mogą zostać zasadnie ekstrapolowane na subpopulację 5. **Kwestia potencjalnych przyczyn prowadzących do nieodnalezienia dowodów naukowych w populacji z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania metforminy w przedmiotowej analizie została szerzej omówiona w rozdziale 9. AKL DMT2.**

Uwaga AOTMiT:

2. Przegląd Wnioskodawcy nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym badaniu (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). W analizie Wnioskodawcy dla porównania wnioskowanej technologii względem placebo nie przedstawiono wyników dotyczących poziomu ciśnienia rozkurczowego, również dla porównań względem metforminy i pochodnych sulfonilomocznika brakuje wyników dla niektórych punktów końcowych wskazanych w ramach PICOS. Należy podkreślić, iż w przypadku braku oceny danego punktu końcowego zdefiniowanego w ramach PICOS w publikacjach ostatecznie włączonych do przeglądu, należy ten fakt opisać.

Odpowiedź Wnioskodawcy:

W rozdziale 4.3 AKL DMT2, w którym zestawiono badania włączone do analizy, przedstawiono charakterystykę poszczególnych badań z wyszczególnieniem ocenianych w ich ramach punktów końcowych. Przyjęto, iż ta metoda prezentacji jest wystarczająca, by wskazać dla których z przyjętych w ramach kryteriów włączenia efektów zdrowotnych analiza jest możliwa do wykonania. Dodatkowo, dla porównania wnioskowanej technologii względem placebo uzupełniono wyniki dotyczące poziomu hemoglobiny glikowanej, ciśnienia rozkurczowego i skurczowego oraz masy ciała zgodnie z publikacją Wiviott 2019.

W odpowiedzi na potrzebę pełniejszego zobrazowania dostępnych dowodów, analiza kliniczna została uzupełniona o przedstawienie wyników metaanaliz sieciowej (Downing 2024), zaprezentowanych w załączniku 12.7. Metaanaliza ta została włączona w charakterze materiału uzupełniającego i ma na celu odzwierciedlenie podejścia stosowanego przez National Institute for Health and Care Excellence (NICE) w ocenie skuteczności klinicznej inhibitorów SGLT-2 oraz umiejscowienie dapagliflozyny w szerszym kontekście porównań pomiędzy dostępnymi terapiami. Należy podkreślić, że przedstawiona metaanaliza sieciowa nie modyfikuje ani nie wpływa na ogólne wnioski płynące z zasadniczej analizy klinicznej, które pozostają oparte na wynikach randomizowanych badań klinicznych, stanowiących podstawę oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii w przedmiotowym wniosku.

III. Uwagi do Analizy Ekonomicznej

Uwaga AOTMiT:

1. Nie odniesiono się do kwestii zachodzenia / niezachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (§ 4 ust. 6 Rozporządzenia).

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Ze względu na odnalezienie i uwzględnienie w analizie klinicznej randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących dapagliflozynę z komparatorami wskazanymi w analizie, nie zachodzą przesłanki, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Powyższe uzasadnienie zostało również uwzględnione w AE DMT2.

Uwaga AOTMiT:

2. W analizie ekonomicznej założono, że wnioskowana technologia zostanie włączona do istniejącej grupy limitowej. Ze względu na odmienne, szersze (w pełni zgodne z zarejestrowanym na dzień złożenie wniosku) wnioskowanym wskazaniem względem innych refundowanych leków z tej samej grupy ATC, zasadne jest przedstawienie w ww. analizie nie wnioskowanym wskazaniu zakładającego utworzenie odrębnej grupy limitowej. (§ 7 Rozporządzenia).

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, do tej samej grupy limitowej kwalifikują się produkty lecznicze zawierające tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, pod warunkiem że wykazują podobne działanie terapeutyczne oraz zbliżony mechanizm działania. Utworzenie odrębnych grup limitowych jest możliwe po zasięgnięciu opinii Prezesa Agencji, na podstawie przesłanek określonych w przepisach ustawy.

Na dzień finalizacji analiz dapagliflozyna jest objęta refundacją w ramach grupy limitowej nr 251.0 „Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny”, obejmującej wszystkie refundowane inhibitory SGLT2 (ang. *Sodium-Glucose Linked Transporter 2*), tj. canagliflozinum, dapagliflozinum oraz empagliflozinum. Poszczególne substancje z tej grupy są objęte refundacją w odmiennym zakresie wskazań.

Z formalnego punktu widzenia Wnioskodawca nie identyfikuje przesłanek do wnioskowania o objęcie refundacją produktu leczniczego Diaflix® w ramach odrębnej grupy limitowej i wnioskuje o jego refundację w ramach istniejącej grupy limitowej nr 251.0. Jednocześnie, zgodnie z przepisami ustawy, inicjatywa utworzenia odrębnej grupy limitowej pozostaje w gestii Ministra Zdrowia.

W związku z wyrażonym explicite wnioskiem Agencji, wariant utworzenia odrębnej grupy limitowej dla substancji czynnej *dapagliflozinum* został uwzględniony w aneksie do analizy wpływu na budżet.

Równocześnie, w analizie ekonomicznej przyjęto założenie refundacji w ramach istniejącej grupy limitowej, ponieważ sposób konstrukcji grupy limitowej pozostaje bez wpływu na wyniki oraz wnioskowanie analizy ekonomicznej.

IV. Źródła informacji

Uwaga AOTMiT:

1. Przedstawione dane bibliograficzne nie pozwalają na jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (**§8 ust. 1 Rozporządzenia**). W ramach analizy ekonomicznej wskazywane są źródła danych: [redacted] baza CPRD, analiza pośrednia NMA, UKPDS OM2.2. bez wskazania dokładnych danych bibliograficznych czy linków wraz z datą dostępu. Ponadto, uprzejmie proszę o udostępnienie publikacji o numerach w bibliografii analizy ekonomicznej: 7 i 37.

W analizie wpływu na budżet, w ramach rozdziału odnoszącego się do epidemiologii odwołano się do opinii ekspertów, nie wskazując czy byli to eksperci ankietowani przez Wnioskodawcę na potrzeby przedstawionych analiz (nie wskazano nazwisk, ani zadanych pytań i uzyskanych odpowiedzi).

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Uzupełniono brakujące odniesienia bibliograficzne oraz załączono wskazane w piśmie publikacje i dokumenty.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Na potrzeby analizy wpływu na budżet nie ankietowano ekspertów. We wskazywanym rozdziale dotyczącym epidemiologii odniesiono się do dostępnych publicznie danych. W dokumencie analizy wpływu na budżet uzupełniono wskazywany rozdział o odpowiednie odniesienia bibliograficzne.

Niewydolność serca

B. Niewydolność serca
I. Uwagi do całości analiz
Uwaga AOTMiT: 1. Nie spełniono wymagań minimalnych w zakresie technologii opcjonalnych przyjętych we wszystkich analizach (§ 4 ust. 3 pkt 1, § 5 ust. 2 pkt 1, § 6 ust. 1 Rozporządzenia). W analizach Wnioskodawcy pominięto stosowanie leków z grupy inhibitorów SGLT-2: empagliflozyny. Inne leki o tożsamym mechanizmie działania powinny być uwzględnione w analizie nawet jeśli nie są refundowane we wnioskowanym wskazaniu. Koszty leku ponoszone przez pacjentów korzystających z leków pełnopłatnych stanowią element składowy oceny wydatków, wartość średniego kosztu terapii standardowej (SoC) uwzględnionego w analizie ekonomicznej. Należy uwzględnić obecność na rynku leków odtwórczych zawierających flozyny, zarejestrowanych w momencie składania wniosku.
Odpowiedź Wnioskodawcy: Doboru komparatora w niniejszej analizie dokonano w oparciu o przepisy Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinien spełniać wniosek o objęcie refundacją (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345), w szczególności § 4 ust. 3 pkt 1, który zobowiązuje do przeprowadzenia przeglądu obejmującego „porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi”. Zgodnie z powyższym zapisem, przyjęcie w analizach HTA przyjęto aktualnie refundowany w analizowanej populacji schemat terapeutyczny składający się z ACEi/ARB, β-adrenolityki, MRA/diuretyki.
II. Uwagi do Analizy Klinicznej
Uwaga AOTMiT: 1. Przegląd Wnioskodawcy nie zawiera charakterystyki każdego z włączonych badań (§ 4 ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia). Nie przedstawiono charakterystyki włączonych metaanaliz
Odpowiedź Wnioskodawcy: Zgodnie z zapisem Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinien spełniać wniosek o objęcie refundacją (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345) § 4 ust. 1 pkt 5 w przypadku opublikowanych (i wykorzystanych w analizach) przeglądów systematycznych, spełniających kryteria dotyczące populacji i interwencji, wymagane jest wyłącznie wskazanie takich przeglądów. Jednocześnie, mając na uwadze zgłoszoną uwagę Agencji, w rozdziale 4.2 AKL HF uzupełniono analizę o tabelaryczne zestawienie charakterystyk obu metaanaliz uwzględnionych w analizie.
Uwaga AOTMiT: 2. Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. e Rozporządzenia). W ramach opisów charakterystyk badanych interwencji oraz zastosowanych komparatorów nie uwzględniono opisów pozostałych technologii medycznych stosowanych w ramach standardowej terapii (SoC).

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Szczegółowy opis technologii stosowanych w ramach SoC we włączonych badaniach, uwzględniający typ oraz odsetek pacjentów, który stosował daną technologię został przedstawiony w rozdziale 12.4 oraz 12.5 AKL HF w ramach opisu charakterystyki wyjściowej (baseline) badanej populacji.

III. Uwagi do Analizy Ekonomicznej

Uwaga AOTMiT:

1. Nie odniesiono się do kwestii zachodzenia / niezachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (§ 4 ust. 6 Rozporządzenia)

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Ze względu na odnalezienie i uwzględnienie w analizie klinicznej randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących dapagliflozynę z komparatorami wskazanymi w analizie, nie zachodzą przesłanki, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Powyższe uzasadnienie zostało również uwzględnione w AE HF.

Uwaga AOTMiT:

2. W analizie ekonomicznej założono, że wnioskowana technologia zostanie włączona do istniejącej grupy limitowej. Ze względu na odmienne, szersze (w pełni zgodne z zarejestrowanym na dzień złożenie wniosku) wnioskowanym wskazaniu względem innych refundowanych leków z tej samej grupy ATC, zasadne jest przedstawienie wariantu ww. analizy we wnioskowanym wskazaniu zakładającego utworzenie odrębnej grupy limitowej. (§ 7 Rozporządzenia).

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, do tej samej grupy limitowej kwalifikują się produkty lecznicze zawierające tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, pod warunkiem że wykazują podobne działanie terapeutyczne oraz zbliżony mechanizm działania. Utworzenie odrębnych grup limitowych jest możliwe po zasięgnięciu opinii Prezesa Agencji, na podstawie przesłanek określonych w przepisach ustawy.

Na dzień finalizacji analiz dapagliflozyna jest objęta refundacją w ramach grupy limitowej nr 251.0 „Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny”, obejmującej wszystkie refundowane inhibitory SGLT2 (ang. *Sodium-Glucose Linked Transporter 2*), tj. canagliflozinum, dapagliflozinum oraz empagliflozinum. Poszczególne substancje z tej grupy są objęte refundacją w odmiennym zakresie wskazań.

Z formalnego punktu widzenia Wnioskodawca nie identyfikuje przesłanek do wnioskowania o objęciu refundacją produktu leczniczego Diaflox® w ramach odrębnej grupy limitowej i wnioskuje o jego refundację w ramach istniejącej grupy limitowej nr 251.0. Jednocześnie, zgodnie z przepisami ustawy, inicjatywa utworzenia odrębnej grupy limitowej pozostaje w gestii Ministra Zdrowia.

W związku z wyrażonym explicite wnioskiem Agencji, wariant utworzenia odrębnej grupy limitowej dla substancji czynnej *dapagliflozinum* został uwzględniony w aneksie do analizy wpływu na budżet.

Przewlekła choroba nerek

C Przewlekła choroba nerek			
I. Uwagi do całości analiz			
Uwaga AOTMiT: 1. W ramach analizy problemu decyzyjnego Wnioskodawca przedstawił dane dotyczące liczebności pacjentów z PChN w Polsce na podstawie danych NFZ wyłącznie w latach 2015-2019 oraz wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji wyłącznie do 2022 r. (§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). Wymagane jest zaprezentowanie dostępnych danych w ich możliwie najaktualniejszym stanie.			
Odpowiedź Wnioskodawcy: W ramach aktualizacji analiz wykorzystano dane dotyczące epidemiologii choroby niewydolności nerek w Polsce na lata 2020-2024, pochodzące z otwartych danych NFZ (https://dane.gov.pl/)			
II. Uwagi do Analizy Klinicznej			
Uwaga AOTMiT: 3. Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie spełnia następujących kryteriów tj. zgodności kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). W ramach przeglądu Wnioskodawcy pominięto subpopulację dorosłych pacjentów z PChN z eGFR w zakresie 45-59 ml/min/1,73 m² oraz ≥60 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² bez stwierdzonej albuminurii i białkomoczem.			
Odpowiedź Wnioskodawcy: W ramach analizy klinicznej AKL CKD skupiono się przede wszystkim na subpopulacjach, dla których istnieją przesłanki naukowe oraz zalecenia międzynarodowych wytycznych, stanowiące o zasadności klinicznej stosowania dapagliflozyny.			
Wskazanie refundowane	Wskazanie zarejestrowane	Zalecenia przedstawione w wytycznych klinicznych	Populacja docelowa (rozszerzenie o populację obecnie nieobjętą refundacją przez lek Forxiga®)
Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73 m² , <u>albuminurią lub białkomoczem</u> oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.	Dorośli pacjenci z diagnozą przewlekłej choroby nerek.	Dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek z eGFR ≥20 ml/min/1,73 m ² do 45 ml/min/1,73m ² , <u>niezależnie od obecności albuminurii.</u>	Dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek z eGFR ≥20 ml/min/1,73 m² do <45 ml/min/1,73 m² <u>bez stwierdzonej albuminurii i białkomoczem</u> oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.
		Dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek z eGFR >20 ml/min/1,73 m ² oraz przy obecności albuminurii LUB eGFR 45-90 ml/min/1,73 m ² <u>przy obecności albuminurii.</u>	Dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek z eGFR ≥60 ml/min/1,73 m² do <90 ml/min/1,73 m² <u>z potwierdzoną albuminurią i/lub białkomoczem</u> oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Zgodnie z analizą obecnej sytuacji refundacyjnej, wskazania zarejestrowanego dla leku Diafrix oraz treści wytycznych klinicznych przyjęto, iż populacją docelową, w ramach której lek będzie w rzeczywistych warunkach stosowany i w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia refundowany, będą stanowić pacjenci z eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² do <45 ml/min/1,73 m² bez stwierdzonej albuminurii i białkomoczu oraz pacjenci z eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² do <90 ml/min/1,73 m² z potwierdzoną albuminurią i/lub białkomoczem.

Uwaga AOTMiT:

3. Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. e Rozporządzenia). W ramach opisów charakterystyk badanych interwencji oraz zastosowanych komparatorów nie uwzględniono opisów pozostałych technologii medycznych stosowanych w ramach standardowej terapii (SoC)

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Szczegółowy opis technologii stosowanych w ramach SoC we włączonych badaniach, uwzględniający typ oraz odsetek pacjentów, który stosował daną technologię został przedstawiony w rozdziale 12.6 oraz 12.7 AKL CKD w ramach opisu charakterystyki wyjściowej (baseline) badanej populacji.

Uwaga AOTMiT:

4. Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3 nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). W ramach wyników skuteczności i bezpieczeństwa analizy klinicznej pominięto założone w kryteriach selekcji badań następujące punkty końcowe: dla porównania DAPA vs PLC (związane ze schyłkową niewydolnością nerek, zgonami, hospitalizacją oraz bezpieczeństwem), dla porównania EMPA vs PLC (związane ze schyłkową niewydolnością nerek, zgonami oraz bezpieczeństwem) i dla przeprowadzonego porównania pośredniego DAPA vs EMPA (związane ze schyłkową niewydolnością nerek oraz bezpieczeństwem). Należy podkreślić, iż w przypadku braku oceny danego punktu końcowego zdefiniowanego w ramach PICOS w publikacjach ostatecznie włączonych do przeglądu, należy ten fakt opisać.

Ponadto zaprezentowanych w analizie klinicznej wyników dla porównania DAPA vs PL (dotyczących zmiany wartości eGFR oraz zmiany wartości UACR), a także dla przeprowadzonego porównania pośredniego DAPA vs EMPA w pełni nie przedstawiono w postaci tabelarycznej.

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Rozpoczynając każdy rozdział poświęcony porównaniom DAPA vs. PLC, EMPA vs. PLC oraz DAPA vs. EMPA przedstawiono charakterystykę każdej z włączonych publikacji z wyszczególnieniem ocenianych w ich ramach punktów końcowych. Przyjęto, iż ta metoda prezentacji jest wystarczająca, by wskazać dla których z przyjętych w ramach kryteriów włączenia efektów zdrowotnych analiza jest możliwa do wykonania.

Rozdział poświęcony porównaniu DAPA vs. PLC został uzupełniony o zestawienie tabelaryczne efektów osiąganych w punktach końcowych dotyczących zmiany wartości eGFR oraz zmiany wartości UACR.

Wszystkie wyniki porównania pośredniego DAPA vs. EMPA zostały przedstawione w postaci tabelarycznej w rozdziale podsumowującym – 5.3.7 AKL CKD.

III Uwagi do Analizy Ekonomicznej

Uwaga AOTMiT:

1. Nie wykazano terapeutycznej równorzędności efektów zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, zatem przedstawienie oszacowania różnicy między kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3, tj. analizy minimalizacji kosztów

nie jest zasadne (§ 5 ust. 3 Rozporządzenia). Na podstawie przekazanych danych, zasadne wydaje się przedstawienie analizy użyteczności kosztów lub analizy konsekwencji kosztów, zaś analiza minimalizacji kosztów może stanowić wariant dodatkowy analizy ekonomicznej.

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Zgodnie z wynikami przeprowadzonego porównania pośredniego nie stwierdza się istotnej statystycznie różnicy między interwencją a komparatorem, w szczególności w punktach końcowych zorientowanych na pacjenta, bezpośrednio odnoszących się do funkcjonowania nerek (złożone nerkowe punkty końcowe).

W odniesieniu do zgonów CV, mimo uzyskania istotności statystycznej na korzyść empagliflozyny w zakresie względnej częstości występowania punktu końcowego, bezwzględna różnica odsetka zgonów była minimalna: 2,84% vs. 3,07%, uwzględniając różny okres obserwacji (3,1 vs. 4,2 roku). Stwierdzono, iż nie jest to wystarczająco wpływająca na populację generalną różnica, aby przeprowadzać analizę użyteczności kosztów, szczególnie biorąc pod uwagę niską bezwzględną różnicę odsetków zgonów. Podejście to zgodne jest również z założeniem o efekcie klasy terapeutycznej. Istotność statystyczna wykazana w tym punkcie końcowym może być dziełem przypadku, mając na uwadze liczebność wykonywanych analiz. Potwierdzać te przypuszczenie może fakt, iż w pozostałych badaniach oceniających skuteczność dapagliflozyny (we wskazaniach kardiologicznych i diabetologicznych) nie stwierdzono różnic między ramionami w aspekcie hospitalizacji związanych z niewydolnością serca, zgonem związanym ze zdarzeniem sercowo-naczyniowym, a także stosowanie dapagliflozyny miało się wiązać z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (przegląd systematyczny z metaanalizą Shi 2022⁶).

Na powyższą metaanalizę powołano się również we wniosku NICE (NICE TA1075⁷) dotyczącym oceny skuteczności klinicznej i opłacalności stosowania dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek. W dokumencie NICE na podstawie przedstawionych dowodów, również przyjęto technikę minimalizacji kosztów dla porównania z empagliflozyną.

Uzupełniając w AKL CKD przedstawiono dodatkowe dowody świadczące o porównywalnej efektywności dapagliflozyny i empagliflozyny, odnalezione w ramach procesu aktualizacji analiz zgodnie z uwagami nadesłanymi przez Agencję.

Uwaga AOTMIT:

2. W analizie ekonomicznej założono, że wnioskowana technologia zostanie włączona do istniejącej grupy limitowej. Ze względu na odmienne, szersze (w pełni zgodne z zarejestrowanym na dzień złożenie wniosku) wnioskowanym wskazaniu względem innych refundowanych leków z tej samej grupy ATC, zasadne jest przedstawienie wariantu ww. analizy we wnioskowanym wskazaniu zakładającego utworzenie odrębnej grupy limitowej. (§ 7 Rozporządzenia)

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, do tej samej grupy limitowej kwalifikują się produkty lecznicze zawierające tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, pod warunkiem że wykazują podobne działanie terapeutyczne oraz zbliżony mechanizm działania. Utworzenie odrębnych grup limitowych jest możliwe po zasięgnięciu opinii Prezesa Agencji, na podstawie przesłanek określonych w przepisach ustawy.

Na dzień finalizacji analiz dapagliflozyna jest objęta refundacją w ramach grupy limitowej nr 251.0 „Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny”, obejmującej wszystkie refundowane inhibitory SGLT2 (ang. *Sodium-Glucose Linked Transporter 2*), tj. canagliflozinum, dapagliflozinum oraz empagliflozinum. Poszczególne substancje z tej grupy są objęte refundacją w odmiennym zakresie wskazań.

Z formalnego punktu widzenia Wnioskodawca nie identyfikuje przesłanek do wnioskowania o objęciu refundacją produktu leczniczego Diaflox® w ramach odrębnej grupy limitowej i wnioskuje o jego refundację w ramach istniejącej grupy limitowej

⁶ Shi Z, Gao F, Liu W, He X. Comparative Efficacy of Dapagliflozin and Empagliflozin of a Fixed Dose in Heart Failure: A Network Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Apr 4; 9:869272. doi: 10.3389/fcvm.2022.869272. PMID: 35445086; PMCID: PMC9013819.

⁷ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1075/documents/committee-papers>

nr 251.0. Jednocześnie, zgodnie z przepisami ustawy, inicjatywa utworzenia odrębnej grupy limitowej pozostaje w gestii Ministra Zdrowia.

W związku z wyrażonym *explicite* wnioskiem Agencji, wariant utworzenia odrębnej grupy limitowej dla substancji czynnej *dapagliflozinum* został uwzględniony w aneksie do analizy wpływu na budżet.

IV Analiza wpływu na budżet

Uwaga AOTMiT:

1. W ramach scenariuszy istniejących dla wszystkich analizowanych wskazań (tj. cukrzyca typu 2, przewlekła niewydolność serca oraz przewlekła choroba nerek) nie uwzględniono możliwości stosowania przez wnioskowane populacje wnioskowanej technologii oraz leków Daforbis (dapagliflozyny) i Empelic (empagliflozyna) nabywanych przez pacjentów pełnopłatnie (bez refundacji), co może mieć wpływ na oszacowania z perspektywy wspólnej, a także na przejmowanie rynku przez wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (§ 6 ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia)

Odpowiedź Wnioskodawcy:

[Redacted response text]

Uwaga AOTMiT:

2. W analizie wpływu na budżet nie wyszczególniono wszystkich dokonanych założeń (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia). Na stronie 15 znajduje się niedokończony fragment tekstu. W tabeli nr 13 brakuje treści. Nie uwzględniono możliwości zakupu leku Diaflin na rynku komercyjnym. Ponadto, w tabeli nr 7 nie przedstawiono wyjaśnienia do przypisów.

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Treść analiz uzupełniono zgodnie z uwagą Agencji.

[Redacted response text]

Uwaga AOTMiT:

3. Przedstawione warianty minimalny i maksymalny analizy wpływu na budżet stanowią alternatywne niż w analizach podstawowych udziały dotyczące przejęcia rynku przez wnioskowaną technologię w ramach listy D2, natomiast nie przedstawiono ww. wariantów odnoszących się do oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia).

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Analiza została uzupełniona o wskazane warianty oszacowań.

Uwaga AOTMiT:

4. W analizie wpływu na budżet założono, że wnioskowana technologia zostanie włączona do istniejącej grupy limitowej. Ze względu na odmienne, szersze (w pełni zgodne z zarejestrowanym na dzień złożenia wniosku) wnioskowanym

wskazaniu względem innych refundowanych leków z tej samej grupy ATC, zasadne jest przedstawienie wariantu ww. analizy we wnioskowanym wskazaniu zakładającego utworzenie odrębnej grupy limitowej. (**§ 7 Rozporządzenia**).

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, do tej samej grupy limitowej kwalifikują się produkty lecznicze zawierające tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, pod warunkiem że wykazują podobne działanie terapeutyczne oraz zbliżony mechanizm działania. Utworzenie odrębnych grup limitowych jest możliwe po zasięgnięciu opinii Prezesa Agencji, na podstawie przesłanek określonych w przepisach ustawy.

Na dzień finalizacji analiz dapagliflozyna jest objęta refundacją w ramach grupy limitowej nr 251.0 „Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny”, obejmującej wszystkie refundowane inhibitory SGLT2 (ang. *Sodium-Glucose Linked Transporter 2*), tj. canagliflozinum, dapagliflozinum oraz empagliflozinum. Poszczególne substancje z tej grupy są objęte refundacją w odmiennym zakresie wskazań.

Z formalnego punktu widzenia Wnioskodawca nie identyfikuje przesłanek do wnioskowania o objęciu refundacją produktu leczniczego Diaflix® w ramach odrębnej grupy limitowej i wnioskuje o jego refundację w ramach istniejącej grupy limitowej nr 251.0. Jednocześnie, zgodnie z przepisami ustawy, inicjatywa utworzenia odrębnej grupy limitowej pozostaje w gestii Ministra Zdrowia.

W związku z wyrażonym *explicite* wnioskiem Agencji, wariant utworzenia odrębnej grupy limitowej dla substancji czynnej *dapagliflozinum* został uwzględniony w aneksie do analizy wpływu na budżet.