

Odpowiadając na pismo z dnia 2 lipca 2026 r. (znak: OTAP.4130.10.2026), przedstawiam poniższe wyjaśnienia oraz załączam analizy zawierające uzupełnienia zgodne ze wskazanymi uwagami.

I. Uwagi do całości analiz
Uwagi 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 (zgodnym z ChPL) jest leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych: • u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii; • w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi w leczeniu cukrzycy, u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania metforminy w skojarzeniu z tymi produktami leczniczymi; • u pacjentów już leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek. W analizach Wnioskodawcy wskazano na 4 subpopulacje pacjentów: • dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym; • dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: już leczeni dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek; • dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, z wyłączeniem pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym; • dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, z przewlekłą chorobą nerek i eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² do <90 ml/min/1,73 m². Należy zwrócić uwagę, iż we wskazaniu rejestracyjnym (a zarazem wskazaniu wnioskowanym) nie są wyszczególnieni pacjenci z ryzykiem sercowo-naczyniowym czy z przewlekłą chorobą nerek. Poza tym, wnioskodawca odnosi się do populacji objętej / nieobjętej refundacją, natomiast należy podkreślić, iż aktualnie produkt leczniczy Diaflif Combo nie jest objęty finansowaniem ze środków publicznych w żadnym wskazaniu. 2. W analizach nie uwzględniono porównania ze wszystkimi technologiami opcjonalnymi (§ 4, § 5, § 6 Rozporządzenia). Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2025 r., które w największym stopniu odpowiadają polskiej praktyce klinicznej (patrz Rysunek 1.) komparatorami dla ocenianej technologii mogą być: agoniści receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2, podwójni agoniści receptorów GIP/GLP-1, inhibitory DPP-4, pochodne sulfonilomocznika (PSM), tiazolidynediony (agoniści PPAR-γ) oraz insulina bazowa. Wnioskodawca przedstawił dowody wyłącznie dla porównania interwencji z pochodnymi sulfonilomocznika. Proszę o uwzględnienie w analizach wymienionych powyżej komparatorów, również nierefundowanych.
Odpowiedź Wnioskodawcy: <u>1. W celu kompleksowego odniesienia się do uwag dotyczących niezgodności pomiędzy populacją przyjętą w przeprowadzonych analizach a populacją docelową wskazaną we wniosku, poniżej przedstawiono stosowne wyjaśnienia oraz uzupełnienia.</u>

W odpowiedzi na uwagę Agencji Wnioskodawca wyjaśnia, że populacja docelowa dla produktu leczniczego Diaflax Combo została zdefiniowana w oparciu o: Charakterystykę Produktu Leczniczego Diaflax Combo, aktualny zakres refundacji dapagliflozyny w cukrzycy typu 2 oraz aktualne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2. **Szczegółowe uzasadnienie definicji populacji docelowej przedstawiono w raporcie APD w rozdziale 2.1.**

Zgodnie z ChPL Diaflax Combo produkt leczniczy jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 jako leczenie uzupełniające do diety i wysiłku fizycznego:

- u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii;
- w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania metforminy w skojarzeniu z tymi produktami leczniczymi;
- u pacjentów już leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek.

W analizach przyjęto, że bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe i przewlekła choroba nerek nie stanowią dodatkowych kryteriów zawężających wskazanie rejestracyjne produktu Diaflax Combo. Kategorie te zostały wyodrębnione wyłącznie w celu uporządkowania populacji zgodnej z ChPL na podgrupy istotne z punktu widzenia aktualnej praktyki klinicznej, obowiązujących wytycznych oraz obecnego zakresu refundacji dapagliflozyny jako substancji czynnej.

Diaflax Combo jest produktem złożonym zawierającym dapagliflozynę i metforminę, dlatego populacja docelowa została ograniczona do dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których metformina jest stosowana lub może być kontynuowana, a jednocześnie istnieje uzasadnienie kliniczne do zastosowania dapagliflozyny. Wszystkie subpopulacje uwzględnione w analizach mieszczą się w tym zakresie.

W analizach wyróżniono cztery subpopulacje, które stanowią doprecyzowanie populacji zgodnej z ChPL Diaflax Combo pod kątem rzeczywistych sytuacji klinicznych, w których produkt może być stosowany.

Pierwszą subpopulację stanowią dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne, u których nie uzyskano pożądanej kontroli glikemii podczas stosowania metforminy w monoterapii lub metforminy w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, i którzy jednocześnie spełniają kryteria bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Wyodrębnienie tej grupy wynika z aktualnego zakresu refundacji dapagliflozyny w cukrzycy typu 2, który obejmuje pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Populacja ta pozostaje zgodna z ChPL Diaflax Combo, ponieważ obejmuje dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których metformina pozostaje elementem leczenia, a zastosowanie dapagliflozyny jest uzasadnione klinicznie i odpowiada obecnemu zakresowi refundacji dapagliflozyny.

Drugą subpopulację stanowią dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne, już leczeni dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek. Jest to populacja bezpośrednio wynikająca z trzeciego zapisu wskazania rejestracyjnego Diaflax Combo. W tej grupie zastosowanie produktu złożonego nie oznacza zmiany zakresu leczenia, lecz substytucję dotychczasowego schematu obejmującego dapagliflozynę i metforminę stosowane oddzielnie. Celem takiego postępowania jest uproszczenie farmakoterapii poprzez zastąpienie dwóch osobnych produktów jednym produktem złożonym.

Trzecią subpopulację stanowią dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne, u których nie uzyskano pożądanej kontroli glikemii podczas stosowania metforminy w monoterapii lub metforminy w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, z wyłączeniem pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wyłączenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym ma charakter techniczny i służy uniknięciu podwójnego liczenia pacjentów uwzględnionych w pierwszej subpopulacji. Grupa ta odzwierciedla pacjentów mieszczących się w zakresie ChPL Diaflax Combo, którzy wymagają intensyfikacji leczenia po metforminie, ale nie odpowiadają obecnemu zawężonemu zakresowi refundacji dapagliflozyny w cukrzycy typu 2 opartemu na kryterium bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Czwartą subpopulację stanowią dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne, u których nie uzyskano pożądanej kontroli glikemii podczas stosowania metforminy w monoterapii lub metforminy w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, i u których współistnieje przewlekła choroba nerek z eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² do <90 ml/min/1,73 m². Populacja ta została wyodrębniona jako klinicznie istotna podgrupa pacjentów z cukrzycą typu 2, u których zgodnie z aktualnymi wytycznymi inhibitory SGLT-2, w tym dapagliflozyna, mają szczególne znaczenie ze względu na korzyści nefroprotektoryjne. Nie jest to odrębne wskazanie rejestracyjne Diaflic Combo, lecz podgrupa w obrębie populacji zgodnej z ChPL. Z uwagi na obecność metforminy w produkcie złożonym populację zawężono do pacjentów z eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m², zgodnie z ograniczeniami dotyczącymi stosowania metforminy.

Należy przy tym zaznaczyć, że część pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek może już odpowiadać obecnym kryteriom refundacji dapagliflozyny, np. w przypadku bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego definiowanego przez uszkodzenie narządowe, w tym białkomocz, lub w przypadku wskazania dotyczącego przewlekłej choroby nerek. Dlatego wyodrębnienie populacji z przewlekłą chorobą nerek miało na celu pokazanie pełnego klinicznie istotnego zakresu pacjentów z cukrzycą typu 2 i PChN, u których zastosowanie dapagliflozyny z metforminą może być uzasadnione, przy jednoczesnym uwzględnieniu ograniczeń wynikających z aktualnego zakresu refundacji.

W odniesieniu do uwagi Agencji, że produkt leczniczy Diaflic Combo nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w żadnym wskazaniu, Wnioskodawca doprecyzowuje, że określenia „populacja objęta refundacją” i „populacja nieobjęta refundacją” odnoszą się do aktualnego zakresu refundacji dapagliflozyny jako substancji czynnej, a nie do statusu refundacyjnego produktu Diaflic Combo. Produkt Diaflic Combo nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w żadnym wskazaniu. W celu uniknięcia niejednoznaczności terminologicznej w analizach doprecyzowano, że określenia te odnoszą się wyłącznie do aktualnego zakresu refundacji dapagliflozyny stosowanej w cukrzycy typu 2.

Podsumowując, populacja przyjęta w analizach nie jest odmienna od populacji docelowej wskazanej we wniosku, stanowi jedynie jej doprecyzowanie w kierunku zdefiniowania rzeczywistych stanów klinicznych, w których lek będzie stosowany. Punktem wyjścia pozostaje populacja zgodna z ChPL Diaflic Combo, tj. dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, u których zasadne jest jednoczesne stosowanie dapagliflozyny i metforminy, a metformina pozostaje elementem leczenia. **Podział na subpopulacje miał charakter analityczny i służył rozróżnieniu pacjentów odpowiadających obecnemu zakresowi refundacji dapagliflozyny, pacjentów już leczonych dapagliflozyną i metforminą w osobnych tabletkach oraz pacjentów mieszczących się w zakresie ChPL Diaflic Combo, u których zastosowanie inhibitora SGLT-2 jest uzasadnione zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.** Takie podejście pozwala zachować zgodność z ChPL, ponieważ obejmuje wyłącznie pacjentów dorosłych z cukrzycą typu 2, u których metformina może być stosowana lub kontynuowana, a jednocześnie odzwierciedla aktualne miejsce inhibitorów SGLT-2, w tym dapagliflozyny, w terapii cukrzycy typu 2. Zgodnie z wytycznymi leki z tej grupy mają istotne znaczenie nie tylko u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, lecz także u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, przewlekłą chorobą nerek lub potrzebą intensyfikacji leczenia po metforminie, zwłaszcza gdy istotne jest ograniczenie ryzyka hipoglikemii, korzystny wpływ na masę ciała oraz zapewnienie korzyści sercowo-naczyniowych i nefroprotektoryjnych. W konsekwencji wnioskowana populacja pozostaje spójna z zakresem wskazania rejestracyjnego produktu Diaflic Combo i aktualnymi zaleceniami klinicznymi, a jednocześnie pozwala odzwierciedlić lukę refundacyjną wynikającą z obecnego zawężenia refundacji dapagliflozyny do wybranych grup pacjentów z cukrzycą typu 2.

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

W odpowiedzi na uwagę Agencji Wnioskodawca wyjaśnia, że w raporcie APD w rozdziale 4 przeprowadzono szczegółową analizę technologii opcjonalnych odrębnie dla każdej z wyodrębnionych subpopulacji zgodnie z polskimi i międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi. Dobór komparatorów oparto na charakterze ocenianej technologii, tj. produktu złożonego dapagliflozyna + metformina, miejscu poszczególnych klas leków w aktualnych wytycznych klinicznych oraz realnej dostępności terapii w polskiej praktyce refundacyjnej. W populacji odpowiadającej obecnemu zakresowi refundacji dapagliflozyny za właściwe komparatory uznano inhibitory SGLT-2 stosowane z metforminą, tj. dapagliflozynę, empagliflozynę i kanagliflozynę, ponieważ odzwierciedlają ten sam kierunek leczenia i są realnie dostępne

refundacyjnie. W populacji pacjentów już leczonych dapagliflozyną i metforminą w osobnych tabletkach właściwym komparatorem jest dotychczasowy schemat dapagliflozyna + metformina w oddzielnych produktach, ponieważ Diaflix Combo stanowi jego bezpośrednią substytucję. Natomiast w populacjach obecnie nieodpowiadających zakresowi refundacji dapagliflozyny za właściwy komparator uznano pochodne sulfonilomocznika stosowane z metforminą, jako terapię realnie dostępną i stosowaną po nieskuteczności metforminy w warunkach polskich. **Pozostałe technologie wskazane przez Agencję zostały omówione w APD jako technologie opcjonalne, jednak nie zostały uznane za właściwe komparatory z uwagi na odmienne miejsce w algorytmie leczenia, inną populację refundacyjną, brak refundacji w analizowanym wskazaniu lub fakt, że nie stanowią terapii bezpośrednio zastępowanej przez produkt Diaflix Combo.**

W ramach aktualizacji analiz względem wskazanych przez Agencję uwag dodano w pliku APD rozdział 4.3 poświęcony uzupełnieniu wytłumaczenia doboru komparatora. Poniżej przedstawiono jego skróconą wersję.

Przyjęte w analizie założenie, zgodnie z którym produkt Diaflix Combo będzie przejmował udziały przede wszystkim od leków z grupy inhibitorów SGLT-2, wynika z charakteru ocenianej technologii oraz jej miejsca w ścieżce terapeutycznej.

W populacji pacjentów już stosujących dapagliflozynę i metforminę zastosowanie Diaflix Combo nie wiąże się ze zmianą klasy terapeutycznej, lecz ze zmianą sposobu realizacji tego samego schematu leczenia. Bezpośrednimi technologiami zastępowanymi są zatem Xigduo oraz dapagliflozyna i metformina stosowane w postaci odrębnych produktów.

Również w populacji pacjentów rozpoczynających leczenie flozyną decyzja o zastosowaniu inhibitora SGLT-2 jest podejmowana na podstawie indywidualnego profilu klinicznego pacjenta, w tym obecności chorób sercowo-naczyniowych, przewlekłej choroby nerek, niewydolności serca, masy ciała i ryzyka hipoglikemii. Dopiero na kolejnym etapie wybierana jest konkretna substancja i postać leczenia. Refundacja Diaflix Combo może zatem wpływać na wybór dapagliflozyny i produktu złożonego, nie zmienia natomiast przesłanek wyboru pomiędzy flozynami a inhibitorami DPP-4 lub agonistami receptora GLP-1.

Poszczególne klasy leków przeciwcukrzycowych nie stanowią w pełni wymiennych technologii. Różnią się mechanizmem działania, profilem klinicznym oraz miejscem w terapii, a ponadto mogą być stosowane łącznie. Włączenie Diaflix Combo nie musi więc oznaczać odstawienia gliptyny lub agonisty receptora GLP-1, które mogą pozostać elementem terapii wielolekowej.

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego wskazują na konieczność indywidualizacji terapii i nie przedstawiają wszystkich klas leków przeciwcukrzycowych jako prostych substytutów.

Przyjęcie jako źródła przejmowanych udziałów całego rynku leków pełnopłatnych opierałoby się przede wszystkim na sposobie finansowania terapii, a nie na rzeczywistym mechanizmie substytucji. W analizie założono natomiast przejmowanie udziałów od pełnopłatnych flozyn, ponieważ w tej grupie decyzja o zastosowaniu inhibitora SGLT-2 została już podjęta, a refundacja Diaflix Combo może skutkować zmianą produktu lub sposobu finansowania w obrębie tej samej klasy.

Dynamikę populacji w scenariuszu nowym oparto na obserwowanym wzroście rynku flozyn. Dynamika ta uwzględnia już napływ pacjentów rozpoczynających leczenie inhibitorem SGLT-2, w tym pacjentów wcześniej stosujących inne schematy terapii. Dodatkowe modelowanie przejęcia udziałów od inhibitorów DPP-4 lub agonistów receptora GLP-1 mogłoby zatem prowadzić do ponownego uwzględnienia tych samych pacjentów i zawyżenia populacji docelowej.

Analogiczne podejście zastosowano w analizie wpływu na budżet dla leku Diaflix, w której przejęcie rynku ograniczono do refundowanej dapagliflozyny oraz pełnopłatnych flozyn. Założenie to nie zostało uznane przez Agencję za nieprawidłowe. Utrzymanie analogicznej struktury rynku w przypadku Diaflix Combo zapewnia spójność pomiędzy ocenami technologii zawierających tę samą substancję czynną.

W konsekwencji za właściwe komparatory w obecnym zakresie refundacji uznano Xigduo, dapagliflozynę stosowaną z metforminą oraz pozostałe flozyny, natomiast w zakresie rozszerzenia wskazania refundacyjnego — pochodne sulfonilomocznika. Inhibitory DPP-4 i agoniści receptora GLP-1 nie stanowią technologii bezpośrednio zastępowanych przez Diaflix Combo i nie powinny być traktowane jako odrębne źródło przejmowanych udziałów w analizie wpływu na budżet.

II. Uwagi do problemu decyzyjnego / analizy klinicznej

Uwagi AOTMiT:

3. Wnioskodawca nie wskazał przeglądów systematycznych spełniających kryteria PICO (§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). Załączone do analizy klinicznej przeglądy są niezgodne z PICO w zakresie interwencji i/lub populacji. Przedstawione przez wnioskodawcę wyniki przeglądów systematycznych z metaanalizami dotyczą pośredniego porównania terapii flozynami na tle standardowej terapii przeciwcukrzycowej – bez szczegółowych informacji nt. zestawienia wszystkich stosowanych leków, w tym wcześniejszego bądź aktualnego stosowania metforminy w analizowanych populacjach.

Wnioskodawca w ramach przeglądu systematycznego dla populacji nieobjętej refundacją przedstawił wyniki przeglądu z października 2025 r., wykonanego na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Diafrix. Przegląd nie został zaktualizowany. Jest niezgodny z PICO w zakresie populacji (brak pacjentów z PChN). Nie przeprowadzono jednocześnie dodatkowego wyszukiwania odnoszącego się do populacji z PChN. Proszę o dokonanie stosownych uzupełnień.

4. Przegląd systematyczny nie spełnia kryterium zgodności z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). PICO zostało opisane na podstawie określonych przez wnioskodawcę subpopulacji, a nie populacji wskazanej we wniosku.

5. Przegląd systematyczny nie spełnia kryterium zgodności interwencji ocenianej z charakterystyką wnioskowanej technologii (§ 4 ust. 2 pkt 2 i § 4 ust. 3 pkt 3 Rozporządzenia). Przegląd systematyczny wnioskodawcy jest niezgodny z PICO w zakresie interwencji, kwerendy nie zawierają żadnego odniesienia do metforminy. Proszę o dokonanie stosownych uzupełnień.

6. Przegląd systematyczny nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). Brak porównania interwencji ze wszystkimi technologiami opcjonalnymi. Jedyne dowody dla wnioskowanej interwencji (tj. dapagliflozyny + metforminy) pochodzą z randomizowanego badania klinicznego Nauck 2011 (NCT00660907), z którego wykluczono pacjentów z poważnymi chorobami nerek i dotyczą porównania wyłącznie z pochodnymi sulfonilomocznika. Dla *populacji objętej refundacją* wnioskodawca wskazał jako materiał dowodowy przeglądy systematyczne z metaanalizami, ale prezentują one wyniki wyłącznie dla porównania monoterapii flozynami z placebo. Należy podkreślić, iż w przypadku nieodnalezienia badań porównujących interwencję ze zdefiniowanymi w ramach PICOS komparatorami, należy ten fakt opisać. W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami, należy przeprowadzić porównanie pośrednie.

7. Przegląd systematyczny nie zawiera diagramu selekcji badań (§ 4 ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia). Wnioskodawca wykorzystał diagram z wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Diafrix, nie aktualizując liczby publikacji. Do aktualnego przeglądu włączono 3 badania, natomiast na diagramie w AKL (rys. 2, str. 20) wpisane jest 9.

Odpowiedź Wnioskodawcy:

3. W odpowiedzi na uwagę Agencji Wnioskodawca wyjaśnia, że w raporcie AKL doprecyzowano informacje dotyczące badań pierwotnych uwzględnionych w przedstawionych porównaniach pośrednich. **Charakterystykę badań włączonych do porównań pośrednich, w tym szczegółowe informacje dotyczące interwencji i komparatorów, przedstawiono w załączniku 11.6 do AKL. Dokonano również aktualizacji przeglądu systematycznego dla populacji nieobjętej obecnym zakresem refundacji dapagliflozyny. W ramach aktualizacji strategię wyszukiwania rozszerzono o hasła odnoszące się do przewlekłej choroby nerek, tak aby identyfikacja dowodów obejmowała również pacjentów z cukrzycą typu 2 i współistniejącą PChN. Nie przeprowadzano odrębnego, dodatkowego wyszukiwania wyłącznie dla populacji z PChN, ponieważ populacja ta została uwzględniona bezpośrednio w zaktualizowanej, wspólnej strategii wyszukiwania. Wyniki zaktualizowanego przeglądu oraz opis zastosowanej strategii wyszukiwania przedstawiono w zaktualizowanej wersji AKL.**

4. W odpowiedzi na uwagę Agencji Wnioskodawca wyjaśnia, że PICO zostało zdefiniowane w odniesieniu do subpopulacji, które stanowią doprecyzowanie populacji docelowej zgodnej z ChPL Diafrix Combo. **Wyodrębnione subpopulacje nie stanowią populacji odmiennych od wskazania wnioskowanego, lecz odzwierciedlają rzeczywiste sytuacje kliniczne**

stosowania produktu złożonego dapagliflozyna + metformina w obrębie populacji rejestracyjnej dla Diaflix Combo. Szczegółowe wyjaśnienie przedstawiono wyżej, w odpowiedzi na uwagę nr 1.

5. W odpowiedzi na uwagę Agencji Wnioskodawca wyjaśnia, że nieuwzględnienie metforminy bezpośrednio w kwerendach nie oznacza niezgodności przeglądu z PICO w zakresie interwencji, lecz wynikało z przyjęcia czułego podejścia do strategii wyszukiwania. Wyszukiwanie ukierunkowane na dapagliflozynę pozwalało szerzej zidentyfikować badania, w których dapagliflozyna była stosowana zarówno łącznie z metforminą, jak i na tle terapii standardowej obejmującej metforminę, natomiast zawężenie kwerend wyłącznie do rekordów zawierających termin „metformina” mogłoby prowadzić do pominięcia istotnych badań. Zgodność badań z PICO, w tym stosowanie metforminy w analizowanych populacjach, oceniano na etapie selekcji i analizy pełnych publikacji; dodatkowo w zaktualizowanej AKL przedstawiono charakterystykę wszystkich badań, w tym informacje o stosowanych lekach przeciwcukrzycowych.

6. W odpowiedzi na uwagę Agencji Wnioskodawca wyjaśnia, że w raporcie AKL w rozdziale 3.1 doprecyzowano wprost, że dla porównań dapagliflozyny z innymi flozynami nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z tymi technologiami. Z uwagi na powyższe, wnioskowanie w populacji objętej refundacją oparto na odnalezionych badaniach wtórnych zawierających porównania pośrednie. Wnioskodawca nie przeprowadził dodatkowego, samodzielnego porównania pośredniego, ponieważ w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, w tym jego aktualizacji, nie zidentyfikowano nowych badań randomizowanych, które mogłyby zmienić strukturę sieci dowodów lub zwiększyć wiarygodność porównania flozyn względem wyników przedstawionych w odnalezionych opracowaniach wtórnych. W konsekwencji ponowne przeprowadzenie analizy pośredniej na tym samym materiale dowodowym prowadziłoby zasadniczo do odtworzenia już dostępnych wyników i nie wnosiłoby dodatkowej wartości analitycznej do wnioskowania klinicznego. Dodatkowo, ze względu na brak publicznie dostępnych danych indywidualnych pacjentów lub danych zagregowanych z badań dotyczących flozyn, umożliwiających ocenę skuteczności klinicznej dapagliflozyny wyłącznie w populacji pacjentów stosujących jednocześnie metforminę, odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego w tej populacji.

7. W odpowiedzi na uwagę Agencji Wnioskodawca wyjaśnia, że w raporcie AKL dokonano odpowiednich zmian w zakresie diagramu selekcji badań.

III. Uwagi do analizy ekonomicznej

Uwaga AOTMiT:

8. Wnioskodawca nie przedstawił badania RCT dowodzącego wyższości wnioskowanej terapii nad refundowanym komparatorem w jednej z wnioskowanych populacji, tj. u pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, przy wartości $eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ do $<90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, niezależnie od obecności albuminurii lub białkomoczu. Zachodzą zatem okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR, jednak wnioskodawca nie przedstawił odpowiednich oszacowań cen (§ 5 ust. 6 pkt 1-3 Rozporządzenia).

Odpowiedź Wnioskodawcy:

8. W odpowiedzi na uwagę Agencji Wnioskodawca wyjaśnia, że dokonano uzupełnienia wskazanych przez Agencję oszacowań dla populacji pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek.

IV. Uwagi do analizy wpływu na budżet

Uwagi AOTMiT:

9. Analiza nie zawiera oszacowań rocznej liczebności populacji (§ 6 ust. 1 pkt 1 oraz 2 Rozporządzenia). Przedłożona analiza nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji: obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, docelowej wskazanej we wniosku, w której wnioskowana technologia może być obecnie stosowana oraz w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

10. Analiza wpływu na budżet nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowań (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia). W przedłożonej analizie nie przedstawiono scenariusza minimalnego i maksymalnego wykonanych oszacowań.

11. Analiza nie zawiera tabelarycznego zestawienia wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 6 ust. 1 pkt 8 oraz 9 Rozporządzenia).

12. Dokument elektroniczny nie pozwala na powtórzenie wszystkich kalkulacji (§ 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia). Pomimo wskazania w arkuszu kalkulacyjnym możliwości wygenerowania wariantów: minimalnego i maksymalnego analizy, model nie przelicza się poprawnie. Dodatkowo, do wniosku dołączono dwa pliki .xlsx (załącznik Diaflix-Combo-BIA-v1.0.xlsx oraz odrębnie plik DiaflixCombo-BIA-v1.1.xlsx umieszczony w archiwum DiaflixCombo-BIA-v1.0 (2).zip), które nie są tożsame. Proszę o jednoznaczne wskazanie, który plik stanowi podstawę oszacowań przedstawionych w analizie.

13. Ze względu na brak dostępu do dokumentu rejestracyjnego Public Assessment Report: CZ/H/1274/001-002/DC proszę o przekazanie dokumentu. Nieudostępnienie tego dokumentu uniemożliwi przeprowadzenie weryfikacji analizowanych danych.

14. Analizy farmakoekonomiczne nie powinny zakładać refundacji u pacjentów 65+ w ramach scenariusza podstawowego. Wpisanie leku na listę 65+ stanowi osobną procedurę, odrębną od wniosku refundacyjnego. Refundacja w ramach listy 65+ może zostać natomiast uwzględniona w ramach analizy wrażliwości. Uprzejmie proszę o zmianę założeń scenariusza podstawowego w analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet.

15. Proszę również o przedstawienie wyników analizy probabilistycznej w podziale na ćwiartki, tj. oszacowanie odsetka symulacji w każdej ćwiartce.

Odpowiedź Wnioskodawcy:

9-11. W odpowiedzi na uwagi Agencji Wnioskodawca wyjaśnia, że dokonano stosownych uzupełnień w ramach raportu Analizy wpływu na budżet.

12. W związku z uzupełnieniami w raportach w odpowiedzi na uwagi Agencji, konieczna była również aktualizacja plików modelowych. Złożony więc w odpowiedzi na pismo dot. wymagań minimalnych model stanowi podstawę oszacowań przedstawionych w uzupełnionej Analizie wpływu na budżet. W zaktualizowanym modelu poprawiono mechanizm generowania wariantów minimalnego i maksymalnego.

13. Załączono komplet zaktualizowanych i uzupełnionych dokumentów i modeli.

14. W odpowiedzi na uwagi Agencji Wnioskodawca wskazuje, że dokumentację uzupełniono o odpowiednie warianty analizy wrażliwości, zarówno w ramach Analizy wpływu na budżet, jak i Analizy ekonomicznej.

Jednocześnie Wnioskodawca zaznacza, że nie wprowadzono zmian w analizach podstawowych przedstawionych w obu raportach. W raportach tych utrzymano założenie, zgodnie z którym wnioskowana technologia zostanie objęta wykazem D2, a tym samym będzie dostępna bezpłatnie dla pacjentów w wieku 65+. Scenariusz zakładający brak uwzględnienia wnioskowanej technologii w ramach listy D2 został natomiast uwzględniony w ramach analizy wrażliwości.

Wnioskodawca potwierdza słuszność uwag Agencji, zgodnie z którymi objęcie produktu leczniczego wykazem D2 następuje w ramach procedury odrębnej od postępowania prowadzonego na podstawie przedłożonego wniosku refundacyjnego. Należy jednak podkreślić, że wszystkie substancje czynne uwzględnione w analizie są obecnie objęte wykazem D2, w szczególności substancje czynne wchodzące w skład wnioskowanego produktu złożonego.

Mając na uwadze powyższe okoliczności, objęcie wnioskowanej technologii wykazem D2 należy uznać za założenie o wysokim stopniu prawdopodobieństwa. W ocenie Wnioskodawcy uwzględnienie tego założenia w analizach podstawowych pozwala na bardziej adekwatne odzwierciedlenie przewidywanej efektywności kosztowej analizowanej technologii oraz realnych oszczędności po stronie płatnika publicznego, wynikających z jej refundacji.

15. W odpowiedzi na uwagi Agencji Wnioskodawca wyjaśnia, że dokonano stosownych uzupełnień w ramach raportu Analizy ekonomicznej.

