

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OTAP.4130.10.2026
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją produktu Diaflex Combo (dapagliflozyna + metformina) we wskazaniu: cukrzyca typu 2 u osób dorosłych 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 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

Uwagi (pkt 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją o Powiązaniach Branżowych (pkt 1) należy złożyć osobiście w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać na adres siedziby Agencji za pośrednictwem operatora pocztowego w rozumieniu art. 3 pkt 12 ustawy z dnia 23 listopada 2012 r. – Prawo pocztowe (Dz. U. z 2023 r. poz. 1640). Dopuszczalne jest również przesłanie uwag wraz z wypełnioną i podpisaną kwalifikowanym podpisem elektronicznym Deklaracją o Powiązaniach Branżowych za pomocą elektronicznej skrzynki podawczej, o której mowa w art. 16 ust. 1a ustawy z dnia 17 lutego 2005 r. o informatyzacji działalności podmiotów realizujących zadania publiczne (Dz. U. z 2023 r. poz. 57, 1123, 1234 i 1703).

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i Deklaracja o Powiązaniach Branżowych będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. Część I – Deklaracja o Powiązaniach Branżowych (DPB)³ – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)

DEKLARACJA O POWIĄZANIACH BRANŻOWYCH

A. Dane osoby składającej deklarację oraz osób z nią związanych

1. Imię (imiona) i nazwisko oraz numer PESEL osoby składającej deklarację, a w przypadku, gdy osoba ta nie posiada numeru PESEL – data i miejsce jej urodzenia oraz obywatelstwo:

Dominik Dziurda [REDACTED]

2. Imię (imiona) i nazwisko małżonki/małżonka osoby składającej deklarację:

[REDACTED]

3. Imię (imiona) i nazwisko wstępnego/wstępnych w linii prostej osoby składającej deklarację:

[REDACTED]
[REDACTED]

4. Imię (imiona) i nazwisko zstępnego/zstępnych w linii prostej osoby składającej deklarację:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

5. Imię (imiona) i nazwisko oraz numer PESEL osób, z którymi osoba składająca deklarację pozostaje we wspólnym pożyciu, a jeżeli nie posiadają numeru PESEL – daty i miejsca ich urodzenia oraz obywatelstwo:

[REDACTED]

B. Powód złożenia i wskazanie okresu, za jaki jest składana deklaracja o powiązaniach branżowych (zaznaczyć właściwe)

- ☐ kandydat na członka Rady Przejrzystości za okres 3 lat poprzedzających dzień złożenia deklaracji; przed powołaniem do składu Rady Przejrzystości;
- ☐ członek Rady Przejrzystości przed każdym posiedzeniem Rady Przejrzystości za okres od dnia złożenia ostatniej deklaracji, w tym jako kandydata na członka Rady Przejrzystości, do dnia poprzedzającego posiedzenie Rady Przejrzystości, w którym bierze udział;
- ☐ osoba, o której mowa w art. 31s ust. 12 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), zwanej dalej „ustawą”, za okres jednego roku poprzedzającego dzień przyjęcia zlecenia;

- ☐ osoba, o której mowa w art. 31s ust. 15 ustawy, za okres jednego roku poprzedzającego dzień posiedzenia Rady Przejrzystości;
- ☒ osoba, o której mowa w art. 31s ust. 23 ustawy, za okres jednego roku poprzedzającego dzień zgłoszenia uwag.

C. Oświadczenie (zaznaczyć właściwe)

Oświadczam, że w stosunku do mnie, mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego, wstępnego w linii prostej oraz osoby/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu:

- ☐ nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy;
- ☒ zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, tj.:
 - ☐ 1) pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
 - ☒ 2) pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzących działalność gospodarczą w zakresie świadczenia usług prawnych, marketingowych lub doradczych związanych z wytwarzaniem, obrotem lub refundacją leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego;
 - ☐ 3) pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;
 - ☒ 4) posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;
 - ☐ 5) prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie, o którym mowa w pkt 1 i 2;
 - ☐ 6) wykonywanie zajęć zarobkowych na podstawie stosunku pracy, umowy o świadczenie usług zarządczych, umowy zlecenia, umowy o dzieło lub innej umowy o podobnym charakterze zawartej z podmiotami, o których mowa w pkt 1–3, przy jednoczesnym braku złożenia oświadczenia o wykonywaniu zajęć zarobkowych na rzecz określonych podmiotów oraz braku wskazania ich zakresu.

W przypadku:

- 1) zaznaczenia, że nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, oraz
- 2) wykonywania przez osobę albo osoby wskazane w deklaracji zajęć zarobkowych na podstawie stosunku pracy, umowy o świadczenie usług zarządczych, umowy zlecenia, umowy o dzieło lub innej umowy o podobnym charakterze zawartej z podmiotami, o których mowa w art. 31s ust. 8 pkt 1–3 ustawy

– należy poniżej złożyć oświadczenie o wykonywaniu zajęć zarobkowych na rzecz określonych podmiotów i wskazać ich zakres.

-

W przypadku zaznaczenia przez osoby inne niż kandydaci na członków Rady Przejrzystości i członkowie Rady Przejrzystości, że zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, należy poniżej opisać powiązania branżowe, w szczególności przez wskazanie podmiotu, z którym istnieje powiązanie branżowe, osoby wskazanej w deklaracji, której dotyczy powiązanie branżowe, zakresu występującego powiązania branżowego.

HTA Formedis sp. z o.o.

Jestem świadomy/świadoma odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

13.08.2026 Warszawa

(data i miejscowość złożenia deklaracji)

(podpis osoby składającej deklarację)

2. Część II – Uwagi

1) Uwagi ogólne do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.3., Tabela 4.	AWA: „W ramach analizy wpływu na budżet (AWB) nie uwzględniono możliwości stosowania SU, założono przejmowanie przez wnioskowaną technologię wyłącznie rynku flozyn z grupy limitowej 251.0” Uwaga do AWA: Zmiany w populacji pacjentów, u których nie osiągnięto pożądanego efektu klinicznego podczas stosowania metforminy, oraz w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, dla których komparatorem była terapia skojarzona pochodnej sulfonilomocznika z metforminą (SU + MET), zostały odzwierciedlone przez uwzględnienie dodatkowego napływu pacjentów do segmentów finansowanych w ramach poziomu odpłatności 30% i listy D2 dla wnioskowanej technologii oraz przez związane z tym konsekwencje kosztowe. W analizie wpływu na budżet uwzględniono między innymi oszczędności w zakresie kosztów świadczeń (na podstawie wyników modelowania ekonomicznego) oraz koszty metforminy. Koszt terapii SU nie został przy tym wyodrębniony jako osobna kategoria kosztowa w ramach tego przepływu pacjentów. Pominięcie tej kategorii kosztowej działa na niekorzyść wnioskowanej technologii, a zatem przyjęty sposób ujęcia kosztów ma charakter konserwatywny.
Rozdział 3.3., Tabela 4; Rozdział 5.3., Tabela 15.; Rozdział 6.3., Tabela 22.	AWA: „Wnioskodawca nie przedstawił porównań ze wszystkimi refundowanymi komparatorami (patrz. Rozdział 3.3 AWA: Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę)” AWA: „Należy podkreślić, że wybór komparatora uznano za niepełny i niespójny pomiędzy analizy (rozdz. 3.3 niniejszej AWA)” AWA: „Wybór zasadny, niepełny. Wnioskodawca, w ramach AKL i AE ograniczył dobór komparatorów do substancji finansowanych ze środków publicznych. Należy jednak zauważyć, iż Wytyczne HTA nie wykluczają uwzględnienia poza substancjami refundowanymi preparatów nier refundowanych (szczególnie, że sam wnioskodawca jako dodatkowy komparator wskazał lek Xigduo (dapagliflozyna + metformina), który aktualnie nie jest w Polsce refundowany). Ponadto, w BIA wnioskodawcy uwzględniono stosowanie pełnopłatnych flozyn, co spowodowało brak spójności w analizach wnioskodawcy.”

	Uwaga do AWA: Dobór komparatorów w analizie klinicznej (AKL) i analizie ekonomicznej (AE) wynikał z przyjętej interpretacji Wytycznych HTA AOTMiT 2026, zgodnie z którą komparator powinien w pierwszej kolejności stanowić technologię medyczną finansowaną ze środków publicznych, która w danej populacji może w praktyce zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję. W analizach uwzględniono zatem refundowane technologie stanowiące realne alternatywy terapeutyczne dla wnioskowanego produktu. Jednocześnie, jak wskazali analitycy Agencji w rozdziale 3.3 AWA, jako dodatkowy komparator uwzględniono produkt Xigduo (dapagliflozyna + metformina), dostępny na rynku prywatnym. Produkt ten uwzględniono, ponieważ stanowi bezpośrednią, rzeczywiście stosowaną alternatywę dla wnioskowanego produktu, dla której brak jest refundowanego odpowiednika. W przypadku pozostałych flozyn dostępnych zarówno w segmencie refundowanym, jak i pełnopłatnym, w AKL i AE uwzględniono ich refundowane odpowiedniki. Produkty dostępne pełnopłatnie nie stanowią bowiem pod względem klinicznym odrębnych technologii medycznych, a ich dodatkowe uwzględnienie prowadziłoby w dużej mierze do powielenia tych samych porównań klinicznych przy odmiennej strukturze kosztów. Odmienne sytuacja dotyczyła produktu Xigduo, dla którego nie istnieje refundowany odpowiednik; z tego względu został on uwzględniony dodatkowo jako istotna opcja terapeutyczna dostępna na rynku prywatnym. Uwzględnienie w analizie wpływu na budżet pełnego segmentu flozyn, obejmującego zarówno rynek refundowany, jak i pełnopłatny, wynika natomiast z celu tej analizy, tj. z konieczności odwzorowania rzeczywistych przepływów pacjentów pomiędzy segmentami rynku. Wielkość i struktura rynku pełnopłatnego wpływają na prognozowane zmiany udziałów po objęciu refundacją wnioskowanej technologii, w tym na skalę przechodzenia pacjentów do segmentu refundowanego, a tym samym na wydatki płatnika.
Rozdział 4.1.1.1	AWA: „Wnioskodawca odnalazł także 3 przeglądy systematyczne z metaanalizami (Duan 2021, Li 2022, Zediker 2025), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów SGLT2 u pacjentów cukrzycą typu 2 lub badano wpływ SGLT2i na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i nerkowych u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu . We wszystkich analizach pośrednich dane dla dapagliflozyny pochodziły z badania DECLARE-TIMI 58, w którym DAPA 10 mg stosowano w skojarzeniu ze standardową terapią przeciwcukrzycową. Metforminę otrzymywało jedynie 82% pacjentów, bez informacji o jej dawkowaniu. (...) W związku z

	powyższym żaden z trzech przeglądów nie zawiera informacji, umożliwiających wnioskowanie na temat analizowanej interwencji (...) i w niniejszej AWA odstąpiono od przedstawienia ich wyników." Uwaga do AWA: W AWA odstąpiono od przedstawienia wyników dotyczących skuteczności porównawczej dapagliflozyny względem empagliflozyny i kanagliflozyny, pochodzących z odnalezionych przez zespół analityczny opublikowanych przeglądów systematycznych z metaanalizą. Wyniki te zostały uwzględnione w analizie klinicznej jako dane wspierające ocenę skuteczności produktu Diaflex Combo, przy uwzględnieniu wykazanej biorównoważności produktu złożonego względem jednoczesnego stosowania dapagliflozyny i metforminy w odrębnych produktach leczniczych. W AWA zwrócono jednocześnie uwagę, że w badaniu DECLARE-TIMI 58, stanowiącym jedno ze źródeł danych dotyczących dapagliflozyny w uwzględnionych przeglądach systematycznych, metforminę stosowało 82% pacjentów. Należy podkreślić, że odsetek ten odpowiada zdecydowanej większości populacji badania, a zatem dane z DECLARE-TIMI 58 w znacznym stopniu odnoszą się do pacjentów stosujących dapagliflozynę jednocześnie z metforminą. Niestosowanie metforminy przez pozostałe 18% uczestników ogranicza wprawdzie pełną zgodność populacji badania z populacją wnioskowaną, nie uzasadnia jednak pominięcia wyników badania jako źródła informacji o względnej skuteczności dapagliflozyny. Szczegółową charakterystykę badań pierwotnych włączonych do uwzględnionych przeglądów systematycznych, w tym stosowane leczenie podstawowe, przedstawiono w załącznikach do analizy klinicznej.
Rozdział 4.1.1.2	AWA: „Wnioskodawca ograniczył kryteria włączenia do przeglądy systematycznego do badań RCT, nie uwzględnił możliwości włączania badań z najwyższego dostępnego poziomu” Uwaga do AWA: Jako ograniczenie wskazano w AWA zawężenie kryteriów kwalifikacji badań pierwotnych do badań randomizowanych z grupą kontrolną (RCT) oraz nieuwzględnienie możliwości włączenia badań o najwyższym dostępnym poziomie wiarygodności w sytuacji braku RCT. Przyjęte podejście wynikało ze wstępnej oceny dostępnego zasobu dowodów naukowych, przeprowadzonej na etapie projektowania przeglądu. Zidentyfikowano badania RCT odpowiadające celowi analizy klinicznej, w związku z czym nie stwierdzono podstaw do rozszerzenia kryteriów kwalifikacji o

	badania nierandomizowane, obarczone większym ryzykiem błędu systematycznego. Podejście to pozostaje zgodne z zasadami prowadzenia przeglądów systematycznych opisanymi w podręczniku <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i>. Wskazano w nim, że kryteria dotyczące rodzaju kwalifikowanych badań powinny zostać określone na etapie definiowania kryteriów włączenia, a w przypadku oceny efektów interwencji podstawowym źródłem dowodów są badania o odpowiednim rygorze metodologicznym, najczęściej badania randomizowane. Uwzględnianie badań nierandomizowanych może być uzasadnione w szczególności w sytuacjach, w których na postawione pytanie badawcze nie można odpowiedzieć na podstawie badań RCT. Ograniczenie kryteriów kwalifikacji do badań RCT nie stanowiło zatem arbitralnego zawężenia zakresu dowodów, lecz wynikało z dostępności badań o najwyższej wiarygodności metodologicznej dla ocenianego problemu klinicznego.
	AWA: „Strategia wyszukiwania w przeglądzie przedstawionym przez wnioskodawcę jest nieprawidłowa. W PICO interwencję stanowi terapia skojarzona dapagliflozyny z metforminą, wnioskodawca w kwerendach pominął hasła dot. metforminy. Skutkuje to włączeniem do przeglądu metaanaliz niespełniających kryterium PICO: w których interwencją jest dapagliflozyna, bez sprecyzowania w publikacjach czy stosowana jednocześnie z metforminą” Uwaga do AWA: W AWA wskazano, że strategia wyszukiwania zastosowana w przeglądzie systematycznym nie zawierała odrębnego hasła odnoszącego się do metforminy, mimo że jest ona jedną z substancji czynnych produktu Diaflax Combo. Rezygnacja z zastosowania hasła dotyczącego metforminy jako obligatoryjnego elementu strategii wyszukiwania była działaniem zamierzonym, mającym na celu zachowanie wysokiej czułości wyszukiwania. Dapagliflozyna stanowiła obligatoryjny element ocenianej interwencji, dlatego zastosowanie szerokiego zestawu haseł odnoszących się do dapagliflozyny umożliwiało identyfikację badań potencjalnie istotnych dla analizowanego problemu. Dodanie warunku wyszukiwania odnoszącego się do metforminy, połączonego operatorem logicznym AND z pozostałymi elementami zapytania, mogłoby natomiast prowadzić do pominięcia publikacji dotyczących dapagliflozyny, w których stosowanie metforminy nie zostało wymienione w tytule, abstrakcie lub odpowiednich polach indeksowych, mimo że metformina była stosowana przez uczestników badania.

	Podejście to jest zgodne z zasadami projektowania strategii wyszukiwania opisanymi w Cochrane Handbook. Strategie wyszukiwania stosowane w przeglądach systematycznych powinny zapewniać maksymalną czułość przy zachowaniu rozsądnej precyzji. W podręczniku tym wskazano również, że uwzględnianie w strategii wszystkich elementów pytania klinicznego nie zawsze jest konieczne, a w niektórych przypadkach bywa wręcz niepożądane, ponieważ nadmierna liczba obowiązkowych elementów wyszukiwania może prowadzić do utraty istotnych rekordów. Uzyskanie większej liczby rekordów podlegających ocenie na etapie przeglądu tytułów i abstraktów jest naturalną konsekwencją zastosowania strategii o wysokiej czułości i nie stanowi błędu metodologicznego. Zgodność odnalezionych badań z kryteriami dotyczącymi stosowania metforminy była natomiast weryfikowana na etapie selekcji publikacji oraz analizy pełnych tekstów. AWA: „Strategia wyszukiwania zawarta w rozdziale 11.1 wymienia komparatory wyłącznie z grupy SGLTi, co ogranicza możliwości wyszukania badań porównujących interwencję z wszystkimi możliwymi komparatorami.” Uwaga do AWA: W AWA zwrócono uwagę, że strategia wyszukiwania przedstawiona w rozdziale 11.1 obejmowała jako komparatory wyłącznie inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2), co w ocenie Agencji mogło ograniczać możliwość identyfikacji badań porównujących ocenianą interwencję z pozostałymi potencjalnymi komparatorami. Należy jednak wskazać, że strategia przedstawiona w przedmiotowym rozdziale została opracowana dla populacji odpowiadającej obecnemu zakresowi refundacji dapagliflozyny. Zgodnie z przyjętymi i uzasadnionymi założeniami analizy klinicznej właściwymi komparatorami w tej populacji były pozostałe inhibitory SGLT2, tj. empagliflozyna i kanagliflozyna. W konsekwencji zakres wyszukiwania odpowiadał uprzednio zdefiniowanemu zakresowi komparatorów dla tej części populacji docelowej i nie powodował ograniczenia możliwości identyfikacji badań spełniających przyjęte kryteria kwalifikacji. Tym samym brak ukierunkowania przedmiotowej strategii na identyfikację porównań z lekami należącymi do innych klas terapeutycznych stanowił konsekwencję przyjętego schematu PICOS (PICO uzupełnionego o kryterium typu badań), a nie ograniczenie powstałe na etapie wyszukiwania dowodów. Jednocześnie zaprojektowana strategia wyszukiwania dla populacji nieobjętej refundacją przez dapagliflozynę ograniczenia komparatorów nie posiadała.
--	---

	AWA: „Nie odnaleziono badań dotyczących części wnioskowanej populacji, tj. pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania terapii skojarzonej metforminy z innymi produktami leczniczymi.” Uwaga do AWA: Wśród ograniczeń analizy klinicznej wskazano w AWA brak badań odnoszących się do części wnioskowanej populacji, obejmującej pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii podczas stosowania metforminy w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. W tym kontekście należy zwrócić uwagę na charakterystykę populacji badania DECLARE-TIMI 58, uwzględnionego w odnalezionych i opisanych przez Wnioskodawcę przeglądach systematycznych. Poza leczeniem przydzielonym zgodnie z randomizacją (dapagliflozyna albo placebo) 82% pacjentów otrzymywało metforminę. W ramach leczenia przeciwcukrzycowego stosowano ponadto insulinę (u około 42% pacjentów), pochodne sulfonilomocznika (u około 42%), inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4; u około 17%) oraz agonistów receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1; u około 5%) (rozd. 11.6.1 AKL, Tabela 39.). Dane te wskazują, że populacja DECLARE-TIMI 58 nie była ograniczona do pacjentów stosujących dapagliflozynę z metforminą jako jedynym leczeniem podstawowym, lecz obejmowała również znaczną grupę pacjentów leczonych wielolekowo. Tym samym wyniki badania dostarczają danych dotyczących stosowania dapagliflozyny w warunkach terapii skojarzonej z metforminą i innymi lekami przeciwcukrzycowymi. AWA: „Brak dokumentu rejestracyjnego Diaflix Combo (generyk produktu referencyjnego Xigduo) powoduje brak możliwości odniesienia się w niniejszej AWA do potencjalnych ograniczeń wskazanych w dokumencie” AWA: „Wnioskodawca nie dostarczył raportu oceniającego lek generyczny Diaflix Combo ani żadnych dokumentów potwierdzających przedstawione w AKL Wnioskodawcy wyniki badań biorównoważności.” Uwaga do AWA: Wśród ograniczeń analizy klinicznej wskazano w AWA również brak dokumentu rejestracyjnego produktu Diaflix Combo zawierającego dane z badania biorównoważności. Nieprzekazanie tego dokumentu wraz z pierwotnie przedłożoną dokumentacją wynikało z niezamierzonego uchybienia organizacyjnego na etapie kompletowania materiałów składanych do Agencji i nie było związane z brakiem danych potwierdzających biorównoważność produktu.
--	--

	Dokument został przekazany Agencji niezwłocznie po opublikowaniu AWA [REDACTED] [REDACTED] i może zostać uwzględniony w dalszym toku postępowania, w szczególności przed posiedzeniem Rady Przejrzystości oraz wydaniem Rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Przedłożone dane potwierdzają biorównoważność produktu Diaflix Combo względem jednoczesnego stosowania odpowiadających mu dawek dapagliflozyny i metforminy w odrębnych produktach leczniczych. AWA: „Nie przeprowadzono porównania pośredniego dla oceny skuteczności stosowania interwencji wobec komparatorów, przy braku bezpośrednich badań.” AWA: „Nie przedstawiono zestawienia wyników” Uwaga do AWA: W AWA wskazano, że w analizie klinicznej nie przeprowadzono własnego porównania pośredniego służącego ocenie skuteczności dapagliflozyny względem pozostałych komparatorów w sytuacji braku badań bezpośrednich. Odstąpienie od przeprowadzenia niezależnego porównania pośredniego wynikało z dostępności opublikowanych i recenzowanych naukowo przeglądów systematycznych z metaanalizą, obejmujących porównania inhibitorów SGLT2. Wyniki tych opracowań zostały przedstawione w analizie klinicznej i stanowiły dostępne źródło dowodów dotyczących względnej skuteczności dapagliflozyny względem empagliflozyny i kanagliflozyny. W tej sytuacji przeprowadzenie kolejnej, niezależnej analizy wykorzystującej ten sam lub zbliżony zasób badań pierwotnych prowadziłoby w znacznej mierze do powielenia istniejącej syntezy dowodów. W analizie klinicznej wprost wskazano ponadto ograniczenie dotyczące możliwości wyodrębnienia wyników wyłącznie dla pacjentów stosujących dapagliflozynę łącznie z metforminą. Wynikało ono z braku publicznie dostępnych indywidualnych danych pacjentów (IPD) oraz odpowiednio szczegółowych danych zagregowanych z badań dotyczących inhibitorów SGLT2 — danych, które umożliwiałyby wiarygodne oszacowanie skuteczności klinicznej wyłącznie w tej podgrupie. Odstąpienie od odrębnego porównania pośredniego nie wynikało zatem z pominięcia dostępnych dowodów, lecz z wykorzystania istniejących opublikowanych syntez oraz z braku danych umożliwiających wiarygodne porównanie w węższej populacji pacjentów stosujących dapagliflozynę jednocześnie z metforminą.
--	--

Rozdział 5.2.2.	AWA: „Wnioskodawca nie przedstawił RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanymi komparatorami w populacji z przewlekłą chorobą nerek, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Oszacowana CZN wynikająca z art. 13 ust. 3 UoR wynosi █████ PLN z perspektywy NFZ i █████ PLN z perspektywy wspólnej. Należy zaznaczyć, że wnioskodawca nie przekazał odpowiedniego pliku obliczeniowego pozwalającego na weryfikację oszacowania powyższych cen.” Uwaga do AWA: Wyniki oszacowań ceny zbytu netto (CZN) wynikającej z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (UoR), przywołane w AWA za raportem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy, stanowią integralną część zaktualizowanego modelu ekonomicznego przekazanego Agencji wraz z dokumentacją wniosku. Przekazany model obejmował pliki z danymi wejściowymi, kod źródłowy w języku R umożliwiający uruchomienie modelu, a także raporty wygenerowane w toku jego przeliczenia, spójne z wynikami przedstawionymi w raporcie analizy ekonomicznej. Zakres przekazanych materiałów pozwalał tym samym na odtworzenie przedstawionych oszacowań.
Rozdział 5.3.1.	AWA: „W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca przedstawił badanie rzeczywistej praktyki klinicznej Norhammar 2019, jednak nie porównał wyników tego badania i modelowania. Walidacja zewnętrzna powinna odnosić się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi (patrz wytyczne HTA AOTMiT 2026, s. 38).” Uwaga do AWA: W odniesieniu do uwagi Agencji należy wskazać, że badanie Norhammar 2019 nie zostało w ramach walidacji zewnętrznej przywołane wyłącznie jako dodatkowe źródło danych. Wyniki badania zostały wykorzystane do oceny zgodności efektów klinicznych uwzględnionych w modelowaniu z danymi pochodzącymi z rzeczywistej praktyki klinicznej. W ramach walidacji przedstawiono wyniki badania Norhammar 2019 dla kluczowych punktów końcowych uwzględnionych w modelu, w tym hospitalizacji z powodu niewydolności serca, zgonów sercowo-naczyniowych oraz zgonów z jakiegokolwiek przyczyny. Wskazano również, że populacja badania była zbliżona pod względem charakterystyki do populacji docelowej rozpatrywanej w modelowaniu. Stwierdzono ponadto, że kierunek i wielkość efektów klinicznych obserwowanych w rzeczywistej praktyce klinicznej wspierają przyjęte w modelu założenia dotyczące skuteczności dapagliflozyny oraz uwzględnionej struktury zdarzeń klinicznych. Tym samym przeprowadzona walidacja obejmowała ocenę zgodności danych empirycznych z efektami klinicznymi i

	założeniami wykorzystanymi w modelowaniu, choć nie miała formy odrębnego, bezpośredniego zestawienia ilościowego wyników wygenerowanych przez model z wynikami badania Norhammar 2019. Zespół analityczny zwraca przy tym uwagę, że Wytyczne HTA AOTMiT 2026 (s. 38) posługują się w odniesieniu do walidacji zewnętrznej sformułowaniem o charakterze przykładowym — walidacja „może polegać np. na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań”. W ocenie Wnioskodawcy bezpośrednie ilościowe zestawienie wyników modelu i badania stanowi zatem jeden z możliwych sposobów przeprowadzenia walidacji zewnętrznej, a nie jej jedyną dopuszczalną formę. W ocenie Wnioskodawcy przeprowadzona walidacja miała zatem szerszy zakres, niż wynika to ze stwierdzenia zawartego w AWA.
Rozdział 6.3.	AWA: „Należy zaznaczyć, że możliwość wejścia na rynek kolejnych odpowiedników dapagliflozyny, których wpływ na poziom cen, udziały rynkowe oraz tempo zmian w segmencie nie został uwzględniony w analizie, stanowi źródło niepewności przedstawionych oszacowań.” Uwaga do AWA: W analizie wpływu na budżet uwzględniono wejście na rynek generycznych odpowiedników dapagliflozyny zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia aktualnym na dzień złożenia wniosku. Obecność produktów generycznych odwzorowano w modelowaniu, a wejście kolejnych odpowiedników wpływałoby przede wszystkim na rozkład udziałów w obrębie segmentu generycznego, w mniejszym stopniu zaś na prognozowaną skalę przejmowania udziałów produktu oryginalnego przez produkty generyczne. Wobec braku danych refundacyjnych dotyczących przyszłych odpowiedników, modelowanie ich wejścia i udziałów rynkowych wymagałoby przyjęcia arbitralnych założeń, również obarczonych istotną niepewnością. Jednocześnie, z uwagi na zbliżony poziom cen kolejnych odpowiedników i produktów generycznych już uwzględnionych w modelowaniu, wejście kolejnych produktów na rynek nie powinno istotnie wpłynąć na wyniki analizy.

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

2) Uwagi do analiz wnioskodawcy

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
---	-------

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

Klauzula informacyjna o przetwarzaniu danych osobowych

Informacja dotycząca przetwarzania danych osobowych zawartych w DPB

Zgodnie z art. 13 ust. 1 i ust. 2 rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (Dz. Urz. UE L 119 Z 04.05.2016, str. 1, Dz. Urz. UE L 127 23.05.2018, str. 2 oraz Dz. Urz. UEL 74 z 04.03.2021, str. 35) (dalej: „RODO”), przedstawiam, następujące informacje:

- 1) administratorem danych osobowych jest Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z siedzibą w Warszawie, przy ul. Przeskok 2 (kod pocztowy: 00-032), działająca na podstawie art. 31 m ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), identyfikowana Numerem Identyfikacji Podatkowej (NIP): 5252347183 i Numerem Rejestru Jednostek Gospodarki Narodowej (REGON):140278400, adres e-mail: sekretariat@aotm.gov.pl, tel. 22 101 46 00;
- 2) administrator wyznaczył Inspektora Ochrony Danych, z którym może Pani /Pan skontaktować się w sprawach ochrony swoich danych osobowych pisemnie na adres naszej siedziby wskazany w pkt 1 lub drogą mailową iod@aotm.gov.pl;
- 3) cel przetwarzania danych osobowych jest związany z weryfikacją występowania lub braku występowania konfliktu interesów osoby składającej DPB;
- 4) informujemy, iż przetwarzanie Pani/Pana danych osobowych jest zgodne z prawem, gdyż spełniony jest warunek legalności przetwarzania określony w art. 6 ust. 1 lit. c RODO, tj. niezbędności wypełnienia obowiązku prawnego wynikającego z art. 31s ust. 8, 8a, 8c, 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);
- 5) informujemy, iż podanie przez Panią/Pana danych osobowych związane jest wymogiem ustawowym wynikającym z art. 31s ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);
- 6) informujemy, że podane przez Panią/Pana dane osobowe przetwarzamy w oparciu o przepisy prawa. Podanie danych wymaganych przepisami prawa jest niezbędne do dokonania weryfikacji występowania lub braku występowania powiązania branżowego osoby składającej DPB. W przypadku osób składających DPB przy zgłaszaniu uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej Agencji, brak podania danych będzie skutkował nieopublikowaniem tych uwag w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji;
- 7) informujemy, iż przy przetwarzaniu Pani/Pana Administrator nie powołuje się na prawnie uzasadniony interes, o którym mowa w art. 6 ust. 1 lit. f RODO;
- 8) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe będą udostępniane podmiotom, które uprawnione są do ich otrzymania na podstawie przepisów prawa lub podmiotom, którym Administrator powierzył przetwarzanie danych osobowych na podstawie zawartej umowy. W przypadku danych osobowych zawartych w DPB, składanej przy zgłaszaniu uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej Agencji, będą one upubliczniane w Biuletynie Informacji Publicznej

Agencji (art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);

- 9) informujemy, iż posiada Pani/Pan prawo dostępu do treści swoich danych osobowych, prawo do ich sprostowania, ograniczenia przetwarzania;
- 10) informujemy, iż nie przysługuje Pani/Panu w związku z art. 17 ust. 3 lit. b i d RODO prawo do usunięcia danych osobowych, prawo do przenoszenia danych osobowych, o którym mowa w art. 20 RODO, na podstawie art. 21 RODO prawo do sprzeciwu, wobec przetwarzanych danych osobowych, gdyż podstawą przetwarzania Pani/Pana danych osobowych jest art. 6 ust. 1 lit. c RODO w zw. z art. 31s ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);
- 11) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe będą przechowywane przez czas niezbędny do przeprowadzenia weryfikacji występowania lub braku powiązania branżowego, a następnie przez czas wynikający z przepisów o archiwizacji oraz zgodnie z obowiązującą w Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Instrukcją kancelaryjną i Jednolitym Rzeczowym Wykazem Akt;
- 12) Informujemy, iż przysługuje Pani/Panu prawo wniesienia skargi do organu nadzorczego, jeśli Pani/Pana zdaniem, przetwarzanie danych osobowych Pani/Pana - narusza przepisy unijnego rozporządzenia RODO;
- 13) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe nie będą przetwarzane w sposób zautomatyzowany i nie będą podlegały zautomatyzowanemu podejmowaniu decyzji, w tym profilowaniu.
- 14) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe nie będą przekazywane do państwa trzeciego/organizacji międzynarodowej.