

Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2015  
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
i Taryfikacji  
z dnia 2 stycznia 2015 r.

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4350.6.2017
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych)

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

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 konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.**

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:**

ROBERT CZYZ

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości: *Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna)*

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej numer OT.4350.6.2017

<sup>1</sup> 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. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu  
.....

Oświadczam, że w stosunku do mnie ~~mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu<sup>5</sup>:~~

**nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),

**zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), tj.:

pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

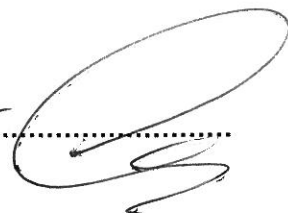
Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiązą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....  
Członek zarządu Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.  
.....  
.....  
.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DK1** .....

22/04/2017



<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Rozdział 4.2.1.1., s. 40</p>	<p>„W AWA w zakresie skuteczności wnioskowanego leku przedstawiono jedynie wyniki porównania empagliflozyny we wnioskowanej dawce (10 mg) (...)”</p> <p>Odp.: Ponieważ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Agencja) nie odniosła się do wyników klinicznych w populacji mITT, poniżej zaprezentowano je dla najważniejszych punktów końcowych. Należy zaznaczyć, że w populacji ogólnej uzyskano wyniki istotne statystycznie w przypadku pierwszorzędownego punktu końcowego (3P-MACE), jak również podstawowego drugorzędownego punktu końcowego (4P-MACE). W wybranej podgrupie odnośnie kryteriów refundacyjnych (EMPA-10 bez INS) wyniki były spójne, a brak istotności statystycznej wynikał ze zmniejszenia liczebności ocenianej populacji. Poniżej przedstawiono wyniki dla głównych punktów końcowych uzyskanych w populacji ogólnej (mITT):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zgon, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita)</b> – wykazano istotną statystycznie redukcję częstości wynoszącą 32% (0,68 (0,57; 0,82) <math>p &lt; 0,001</math>);</li> <li>• <b>3P-MACE</b> - wykazano istotną statystycznie redukcję częstości wynoszącą 14% (0,86 (0,74; 0,99); non-inferiority <math>p &lt; 0,001</math>);</li> <li>• <b>4P-MACE</b> - wykazano istotną statystycznie redukcję częstości wynoszącą 11% (0,89 (0,78; 1,01); non-inferiority <math>p &lt; 0,001</math>);</li> <li>• <b>Zgon sercowo-naczyniowy</b> - wykazano istotną statystycznie redukcję częstości wynoszącą 38% (0,62 (0,49; 0,77); <math>p &lt; 0,001</math>);</li> <li>• <b>Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy</b> - wykazano istotną statystycznie redukcję częstości wynoszącą 34% (0,66 (0,55; 0,79); <math>p &lt; 0,001</math>);</li> <li>• <b>Hospitalizacja z powodu niewydolności serca</b> - wykazano istotną statystycznie redukcję częstości wynoszącą 35% (0,65 (0,50; 0,85); <math>p = 0,002</math>);</li> </ul>
<p>Rozdział 3.6, s. 28; Rozdział 4.1.1, s. 29; Rozdział 4.3, s. 46; Rozdział 5.3, s. 54</p>	<p>Dotyczy uwag odnośnie wyboru komparatorów m.in. „Zgodnie z ChPL Jardiance lek może być stosowany w monoterapii, jednakże rozpatrywany wniosek nie obejmuje tego wskazania” „Wybór jako komparatora leków przeciwcukrzycowych stosowanych w monoterapii, biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, tj. leczenie pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące należy uznać za nieprawidłowy.”</p> <p>Odp. W zakresie wyszukiwania danych źródłowych i przeglądu systematycznego nie stosowano ograniczenia na konieczność stosowania empagliflozyny w skojarzeniu z innymi lekami (jest to ograniczenie refundacyjne, nie rejestracyjne), m.in. ze względu na zaplanowaną dodatkową analizę bezpieczeństwa (gdzie umożliwiono w</p>

	<p>ten sposób także porównanie bezpieczeństwa empagliflozyny z placebo, bez „tła” leczenia towarzyszącego innymi lekami przeciwcukrzycowymi), natomiast w przypadku oceny skuteczności klinicznej stosowanie empagliflozyny w monoterapii (dotyczące nieznacznego odsetka populacji w badaniu EMPA-REG OUTCOME, ) opisywano jako ograniczenie analizy.</p> <p>W przypadku komparatora w przeglądzie systematycznym uwzględniono zapis ogólny „placebo i/lub standardowe doustne leczenie przeciwcukrzycowe”, co znajduje uzasadnienie jeżeli rzeczywistym komparatorem w badaniach jest praktyka kliniczna obejmująca cały zakres leków przeciwcukrzycowych, w tym różnych skojarzeń. Ponadto w praktyce klinicznej, w przypadku braku kontroli glikemii postępowanie obejmuje w pierwszej kolejności zwiększenie dawek obecnie stosowanych leków przeciwcukrzycowych, można sobie wyobrazić sytuację, że lekarz zamiast tego rozważył dodanie empagliflozyny do obecnego schematu celem utrzymania kontroli glikemii, ale także szerszego podejścia do całościowej kontroli cukrzycy i jej powikłań, tzn. zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.</p>
<p>Rozdział 4.1.4, s. 38</p>	<p><i>„Brak możliwości zmiany terapii hipoglikemizującej w ramieniu placebo w okresie pierwszych 12 tygodni badania stwarza ryzyko, iż sposób leczenia tej grupy pacjentów nie był optymalny.”</i></p> <p>Odp. Analizując wpływ na zmianę HbA1c w okresie pierwszych 12 tygodni nie obserwuje się znaczących zmian tej wartości w przypadku grupy placebo oraz obserwuje się znaczący spadek w grupie interwencji, niemniej umożliwienie zmiany leczenia hipoglikemizującego w dalszym okresie obserwacji w grupie placebo nie powoduje znaczących różnic w zawartości HbA1c zarówno w odniesieniu do wartości wyjściowych, jak również pomiaru w 12 tygodniu. Nawet uwzględniając brak możliwości zmiany leczenia hipoglikemizującego przez pierwsze 12 tygodni jako potencjalne ograniczenie, należy zaznaczyć, że ostateczna ocena zmian HbA1c nastąpiła po 206 tygodniach obserwacji.</p> <p><i>„Co więcej, zdaniem Analityków Agencji, możliwa w kolejnym okresie intensyfikacja leczenia polegająca na dodaniu kolejnego leku mogła nie być wprowadzona u części pacjentów stosujących już 3 leki (w tym placebo), ze względu na fakt, iż wytyczne kliniczne wskazują na stosowanie maksymalnie 3 leków. Powyższe mogło wpłynąć na trudności w uzyskiwaniu optymalnego poziomu HbA1c w ramieniu placebo.”</i></p> <p>Odp.: Badanie EMPA-REG OUTCOME charakteryzuje się wysoką wiarygodnością, m.in. ze względu na zastosowanie podwójnego zaślepienia oraz placebo. Powoduje to, że lekarze przepisujący leczenie nie byli świadomi rodzaju interwencji i intensyfikowali leczenie jednakowo w obu grupach, poprzez zwiększenie dawek dotychczas stosowanych leków i/lub dodanie kolejnego leku lub całkowitą zmianę leczenia celem uzyskania kontroli glikemii. Ponadto, należy zaznaczyć,</p>

	<p>(jak zauważyli Analitycy Agencji, AWA str. 38), że u niewielkiej części pacjentów stosowano także terapię 4-lekową, a nawet 5-lekową), a odsetki pacjentów stosujących poszczególne wielolekowe skojarzenia leków przeciwcukrzycowych były zbliżone pomiędzy poszczególnymi grupami badania EMPA-REG OUTCOME. Oceniana interwencja lub placebo były dodawane do obecnego schematu leczenia (najczęściej schemat 2-lekowy), natomiast liczba stosowanych leków nie stanowiła ograniczenia.</p> <p>Dodatkowo, wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Jardiance obejmuje pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego.</p> <p>Zgodnie z powyższym zapisem, empagliflozyna może być dodawana do leczenia z zastosowaniem dowolnej liczby leków hipoglikemizujących (w tym również do 1 OAD), pod warunkiem spełnienia pozostałych kryteriów refundacyjnych. Biorąc pod uwagę, że Jardiance stanowi terapię dodaną do aktualnego leczenia przeciwcukrzycowego, właściwym komparatorem dla empagliflozyny w analizie jest zatem terapia co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym.</p> <p>Jednym z głównych celów stosowania empagliflozyny – równie ważnym jak długookresowa kontrola poziomu glikemii – jest zapobieganie wczesnym zgonom sercowo-naczyniowym. W związku z powyższym wydaje się, że w populacji refundacyjnej – chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, empagliflozyna nie będzie stosowana wyłącznie jako lek hipoglikemizujący ostatniego rzutu (przed wprowadzeniem insuliny), lecz może być dodawana również na etapie terapii jednym lub dwoma OAD.</p>
<p>Rozdział 5.3., s. 54 Rozdział 5.3., s. 55 Rozdział 5.3.1., s. 55</p>	<p><i>„W modelu populację stanowią pacjenci zarówno stosujący, jak i niestosujący insuliny. [...] W modelu uwzględniono wyniki skuteczności dla połączonych grup empagliflozyny w dawkach 10 i 25 mg, podczas gdy zgodnie z dokonanymi przez wnioskodawcę obliczeniami lek Jardiance miałby być stosowany w dawce 10 mg.”</i></p> <p><i>„Koszt interwencji jest określony zgodnie z wnioskiem, natomiast skuteczność odnosi się łącznie do empagliflozyny w dawce 10 i 25 mg.”</i></p> <p><i>„Mogą istnieć wątpliwości, czy terapia stosowana w ramieniu placebo była optymalna (...)”</i></p> <p><i>„(...) istnieje ryzyko, iż w badaniu EMPA-REG OUTCOME pacjenci w ramieniu placebo przyjmowali terapię suboptymalną, gdyż przez okres 12 tyg. ich terapia nie mogła ulec zmianie, a co za tym idzie nie mogła być zoptymalizowana.”</i></p> <p>Odp.: Populacja docelowa dla leku Jardiance w analizie ekonomicznej została określona zgodnie z wnioskiem. W badaniu klinicznym EMPA-REG OUTCOME, przeprowadzonym w populacji zgodnej</p>

	<p>z wnioskowanymi wskazaniami refundacyjnymi, empagliflozynę stosowano w dziennej dawce 10 lub 25 mg. W badaniu nie obserwowano efektu dawki w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych – wartości względnego hazardu zgonu, zdarzeń sercowo-naczyniowych, wyników związanych z niewydolnością serca i nefropatii były zbliżone u chorych przyjmujących empagliflozynę w dawce 10 i 25 mg dziennie. Co więcej, modelowane krzywe przeżycia dla najważniejszych punktów końcowych w praktyce pokrywały się dla obu ramion, dlatego w centralnym modelu (adaptowanym do warunków polskich) uwzględniono wyniki skuteczności dla połączonych grup empagliflozyny w dawkach 10 i 25 mg.</p> <p>Z tego względu, autorzy modelu centralnego, uznali, że zagregowanie wyników dla połączonych, tak samo skutecznych dawek jest uzasadnione, gdyż zwiększa precyzję oszacowania parametrów modeli ryzyka powikłań.</p> <p>Zastosowane podejście (traktowanie dawki 25 mg jak 10 mg) wydaje się jak najbardziej uzasadnione i nie stoi w sprzeczności z założeniami dotyczącymi dawkowania leku – wniosek obejmuje tylko dawkę 10 mg, która będzie stosowana 1 x dziennie, gdyż nie ma klinicznego uzasadnienia dla zwiększenia dawki empagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Stwierdzenie „skuteczność odnosi się łącznie do empagliflozyny w dawce 10 i 25 mg” sugeruje, że w modelu przyjęto wypadkową dla 2 dawek, co jednak w praktyce oznacza nadal skuteczność na poziomie dawki 10 mg.</p>
<p>Rozdział 5.3.2., s. 56 Rozdział 5.4., s. 57 Rozdział 6.3., s. 63</p>	<p><i>„Ograniczeniem jest także fakt, że w badaniu, na podstawie którego oparto wyniki analizy ekonomicznej brali udział pacjenci zarówno leczeni, jak i nieleczeni insuliną.”</i></p> <p><i>„Wyniki analizy charakteryzują się jednak niepewnością (...)”</i></p> <p><i>„W BIA i AE wnioskodawca wykorzystuje dane dla całej populacji.”</i></p> <p>Odp.: W badaniu <i>EMPA-REG OUTCOME</i> uczestniczyli zarówno pacjenci nieleczeni insuliną (52% populacji całkowitej badania), jak i stosujący insulinę (48%), podczas gdy wskazania refundacyjne dla empagliflozyny w warunkach polskich obejmują wyłącznie chorych niestosujących insulinę. W badaniu nie stwierdzono jednak istotnych różnic w skuteczności empagliflozyny w podgrupach chorych leczonych i nieleczonych insuliną (nieistotny test na interakcję dla kluczowych punktów końcowych). Na tej podstawie, analizę podstawową przeprowadzono w oparciu o dane skuteczności empagliflozyny w populacji ITT badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> (funkcjonalność modelu globalnego nie umożliwiła wyboru podgrupy nieleczonej insuliną). W ramach adaptacji modelu do warunków polskich, w analizie dodatkowej przetestowano dwa scenariusze z uwzględnieniem skorygowanych parametrów skuteczności EMPA w populacji ściśle zgodnej z wnioskowaną. Przeliczenia efektu empagliflozyny w podgrupie pacjentów nieleczonych insuliną dokonano na podstawie</p>

	<p>publikowanych wyników analizy regresji Coxa w populacji ITT oraz podgrupach ze względu na stosowanie insuliny w badaniu <i>EMPA-REG OUTCOME</i>. W obu rozważanych wariantach analizy dodatkowej uzyskano wyższy efekt zdrowotny EMPA a w większości analiz także niższy koszt dodatkowego QALY niż w analizie podstawowej, w związku z czym założenie skuteczności EMPA na poziomie populacji ITT w analizie podstawowej było podejściem konserwatywnym.</p>
<p>Rozdział 3.1.2.3 s. 14 Rozdział 4.1.5. s. 39 Rozdział 5.3.4., s. 56 Rozdział 6.3., s. 63 Rozdział 6.3.1. s. 64 Rozdział 6.3.3., s. 66 Rozdział 6.4. s. 67</p>	<p><i>Dotyczy uwag w sprawie wyznaczenia kategorii odpłatności oraz rozbieżności wyznaczania kosztów jednostkowych leków, m.in.</i> <i>„(...) nie zrozumiały jest fakt, iż wniosek dotyczy tylko jednej prezentacji leku zawierającej 10 mg empagliflozyny.”</i></p> <p><i>„(...) przyjęciem nieprawidłowego poziomu odpłatności tj. 30% zamiast ryczałtu dla technologii ocenianej, a także w związku z przyjęciem przez wnioskodawcę dla technologii ocenianej dawki dziennej 10 mg, a nie DDD, wynoszącego 17,5 mg (...)”</i></p> <p><i>„Wątpliwości Agencji budzą rozbieżności w metodach wyznaczania kosztów jednostkowych leków z grupy STD i empagliflozyny.”</i></p> <p>Odp.: DDD empagliflozyny na poziomie 17,5 mg jest wypadkową dla dawek 10 mg i 25 mg, i została ustalona dla szerszej populacji, prawdopodobnie zanim wykazano brak różnic w skuteczności obu dawek w badaniu <i>EMPA-REG OUTCOME</i>. Ponieważ dawka 25 mg/d we wnioskowanej populacji wykazuje taką samą skuteczność w odniesieniu do hazardu zgonu, zdarzeń sercowo-naczyniowych, czy wyników związanych z niewydolnością serca i nefropatii, jak dawka 10 mg/d, wydaje się niezasadne stosowanie większych dawek. Dlatego też Wnioskodawca występuje o refundację wyłącznie dawki 10 mg, zakładając, że jedyne możliwe dawkowanie to 10 mg 1 x dziennie u wszystkich pacjentów (nie ma żadnych podstaw, aby lekarze przepisywali np. 2 tabletki dziennie = 20 mg/d, co więcej, w ChPL znajduje się zapis, iż „nie należy przyjmować podwójnej dawki tego samego dnia”). Wynika z tego, że rzeczywiste zużycie empagliflozyny nie będzie nigdy na poziomie wyższym, np. jak DDD, tj. 17,5 mg. Mimo to w analizie wrażliwości pokazano wariant obliczeniowy, gdzie takie zużycie zostało przyjęte, jednak jest on zupełnie nierealistyczny.</p> <p>W konsekwencji z powyższego wynika, że koszt miesięcznej terapii empagliflozyną powinien być obliczony z uwzględnieniem zużycia 10 mg dziennie (rzeczywiste DDD), a wtedy, uwzględniając 30,44 dniową terapię, jej koszt będzie niższy, niż 5 % minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2017 r. Dlatego właściwe zdaje się przyjęcie odpłatności na poziomie 30%, a nie ryczałtu. Niemniej jednak zapisy ustawy refundacyjnej można interpretować w taki sposób, że odpłatność ryczałtowa również może być rozważana, ale raczej teoretycznie. Co za tym idzie, gotowość do płacenia w AWB również powinna pozostać na poziomie oszacowanym przy odpłatności 30%.</p>

	<p>W tej sytuacji, również w obliczaniu kosztów jednostkowych, dla empagliflozyny odstąpiono od posługiwania się DDD, ale w przypadku leków z grupy STD z konieczności oparto się właśnie na DDD. Jak wspomniano wyżej, obecna wartość DDD dla empagliflozyny jest zupełnie nieadekwatna do zakładanego realnego zużycia, tj. 10 mg/d, gdyż fizycznie nie będzie możliwe zużycie na poziomie 17,5 mg/d – 50% pacjentów musiałoby codziennie stosować dawkę 25 mg. W przypadku pozostałych leków STD, nie były dostępne dane na temat ich rzeczywistego zużycia, dlatego w analizie przyjęto zużycie na poziomie DDD, które akurat w tym przypadku jest prawidłowe i dostosowane do dostępnych dawek.</p>
<p>Rozdział 6.1.2., s. 61 Rozdział 6.3., s. 63 Rozdział 6.3.1. s. 65</p>	<p><i>„Wnioskodawca w szacowaniu oszczędności wynikających ze zmniejszonego zużycia leków wykorzystał dane dotyczące struktury zużycia leków przez pacjentów przyjmujących empagliflozynę, bez względu na dawkę, mimo dostępnych danych dla populacji przyjmującej empagliflozynę w dawce 10 mg.”</i></p> <p><i>„(...) oszczędności wynikające ze zmniejszonego zużycia leków z grupy STD w scenariuszu nowym zostały oszacowane na podstawie innego źródła niż koszty leków STD w scenariuszu istniejącym.”</i></p> <p><i>„Ograniczeniem wnioskowania na podstawie przedłożonej analizy jest również przyjęcie rozkładu udziałów STD w populacji docelowej na podstawie wyników analizy z projektu ECONOMEDICA, przy jednoczesnym wyznaczeniu oszczędności związanych ze zmniejszonym zużyciem STD wynikających z przyjmowania empagliflozyny w oparciu o wyniki badania EMPA-REG.”</i></p> <p>Odp.: Uznano, że średnie zużycie leków STD należy przyjąć na podstawie badania ECONOMEDICA, gdyż są to dane odpowiadające polskiej populacji. Natomiast zmianę ich zużycia przyjęto na podstawie badania klinicznego EMPA-REG OUTCOME, które było jedynym źródłem, gdzie takie dane były dostępne. Jak wspomniano wyżej, grupa 25 mg, ze względu na nie wyższą skuteczność, traktowana była w modelu ekonomicznym tak jak grupa otrzymująca 10 mg. Zatem konsekwentnie przyjęto, że także zużycie leków hipoglikemizujących oszacowano na podstawie danych dla obu grup z badania EMA-REG OUTCOME.</p>
<p>Rozdział 6.3.1. s. 65</p>	<p><i>„Wnioskodawca deklaruje, że na podstawie wyników EMPA-REG można uznać, że nie ma różnic między poszczególnymi dawkami leku w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych. Nie przedstawia jednak stosownych analiz (...).”</i></p> <p><i>„(...) stosowanie większej dawki może być związane z lepszą kontrolą glikemii (...).”</i></p> <p>Odp.: Autorzy głównej publikacji z badania EMPA-REG OUTCOME nie przeprowadzili formalnych porównań statystycznych pomiędzy dawkami, natomiast zaznaczyli, że dla głównego 1-rzędowego i</p>



	<p>podstawowego 2-rzedowego punktu końcowego HR dla porównania pomiędzy dawką 10 mg vs PBO i dawką 25 mg vs PBO były w zasadzie identyczne, z tymi uzyskanymi w zbiorczej analizie, np. HR(3P-MACE)10vsPBO = 0,85 (072; 1,01), a HR(3P-MACE)25vsPBO = 0,86 (076; 1,02).</p> <p>W badaniu EMPA-REG OUTCOME zmniejszenie średniej zawartości HbA1c dla wszystkich pacjentów (w tym obu dawek) łącznie, po 206 tyg. leczenia wyniosło 0,35 p.p. względem grupy placebo. Analizując oddzielnie dawkę 10 mg, uzyskano wynik -0,24 (-0,40; -0,08) p.p., a w przypadku dawki 25 mg -0,36 (-0,51; -0,20) p.p. Różnica między dawkami wydaje się zupełnie nieistotna z klinicznego punktu widzenia.</p>
--	--

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### 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

<sup>6</sup> analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

--	--

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

#### **d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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