



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**

*BERLIN-CHEMIE / MENARINI POLSKA Sp. z o.o.*

*ul. Słomińskiego 4, 00-204 Warszawa  
tel. +48 (0) 22 566 21 00  
fax +48 (0) 22 566 21 01  
e-mail: [biuro@berlin-chemie.com](mailto:biuro@berlin-chemie.com)*

Szanowny Pan  
Daniel Rutkowski  
Z-ca Prezesa Agencji Oceny Technologii  
Medycznych i Taryfikacji  
ul. Przeskok 2  
00-032 Warszawa

**Warszawa, dnia 14 listopada 2023 r.**

**Dotyczy: wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Invokana (canagliflozinum) we wskazaniu: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c > 7,0% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek  $\geq$  55 lat dla mężczyzn,  $\geq$ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.**

*Szanowni Państwo,*

W odpowiedzi na pismo otrzymane 8 listopada 2023 roku, znak OT.423.0.21.2023.17.AKP w sprawie niezgodności analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego **Invokana (canagliflozinum), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl., GTIN: 05909991096106**, we wskazaniu: **cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c > 7,0% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost**



lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość, względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74), działając przez osoby upoważnione przez Wnioskodawcę, tj. Janssen-Cilag International N.V., przesyła uzupełnienie analiz HTA.

*I. Uwagi do całości analiz:*

*Przedstawione analizy nie są spójne w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa. Proszę o dostosowanie analiz tak, aby zachowały zgodność.*

**Odpowiedź:**

Analiza ekonomiczna i Analiza kliniczna są zgodne pod względem głównych dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w porównaniu z komparatorami. Analizy nie wymagały dostosowania, gdyż były zgodne, co szerzej zostało uargumentowane w odpowiedziach na uwagi zamieszczone poniżej.

*II. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:*

*1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia):*

*a) W APD nie uwzględniono wytycznych klinicznych ESC 2023, wytycznych międzynarodowego panelu ekspertów Li 2021;*

**Odpowiedź:**

W APD uwzględniono jedynie zalecenia przedstawione w najnowszych, najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych zagranicznych i polskich organizacji zajmujących się leczeniem cukrzycy typu II. Uwzględniono wytyczne najważniejszych towarzystw zajmujących się tworzeniem zaleceń dotyczących postępowania terapeutycznego w rozpatrywanym problemie zdrowotnym, w tym Polskiego Towarzystwa



Diabetologicznego czy Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Wytyczne kliniczne ESC nie zostały uwzględnione, gdyż są to zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego odnośnie postępowania w chorobach sercowo-naczyniowych. Druga ze wskazanych pozycji są to zalecenia panelu złożonego z pacjentów, klinicystów i metodologów. W związku z powyższym wymienione powyżej wytyczne w opinii twórców analiz nie powinny być uwzględniane w APD, jednak w odpowiedzi na prośbę Analityków Agencji zdecydowano się dodać najważniejsze zalecenia ze wskazanych dokumentów do Analizy Problemu Decyzyjnego.

*b) W BIA wykorzystano nieaktualne dane do oszacowania populacji (patrz pkt 9b).*

**Odpowiedź:**

Do uwagi odniesiono się w pkt 9b.

*III. W ramach analizy klinicznej (AKL):*

*2. AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).*

*W APD nie przeanalizowano w jaki sposób rozpoczęcie refundacji flozyn (kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna) w cukrzycy typu 2 od 1 listopada 2019 r. wpłynęło na zmianę odsetka osób z cukrzycą typu 2, u których uzyskano kontrolę glikemii względem stanu sprzed refundacji flozyn.*

**Odpowiedź:**

Punkt Rozporządzenia, do którego zamieszczono odwołanie nie obliguje Wnioskodawcy do przedstawienia w APD wskazanych powyżej informacji.

Ponadto w domenie publicznej nie są dostępne dane umożliwiające przeanalizowanie w jaki sposób rozpoczęcie refundacji flozyn w 2019 roku wpłynęło na zmianę odsetka osób z cukrzycą typu 2, u których uzyskano kontrolę glikemii względem stanu sprzed refundacji flozyn.

*3. AKL nie zawiera pełnego opisu kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, w zakresie metodyki badań (§ 4 ust. 1 pkt 4 lit d Rozporządzenia)*

*a) W AKL nie zamieszczono informacji na temat oceny badań (Stenlöf 2013, Laval-González 2013, Wilding 2013 i Forst 2014) pochodzących z publikacji Davies 2017 i*



*Wilding 2015 przedstawiających analizę post-hoc. Przeprowadzenie jednej analizy zbiorczej dla oceny jakości ww. badań jest niewłaściwe;*

**Odpowiedź:**

Zgodnie z informacją wskazaną kilkakrotnie w AKL, publikacje *Davies 2017* i *Wilding 2015* uwzględniono w analizie jedynie dodatkowo, aby umożliwić prezentację w raporcie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAN u chorych z HbA1c >7% oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Publikacje te co do zasady nie spełniają kryteriów włączenia do analizy, gdyż dotyczą łącznej analizy z 4 badań klinicznych z programu badawczego dla KAN a zgodnie ze schematem PICOS analizy zbiorcze (ang. *pooled analysis*) nie spełniały kryteriów włączenia.

W związku z powyższym przedstawiona w AKL zbiorcza ocena jakości ww. badań jest właściwa w opinii analityków przygotowujących Analizę Kliniczną. Co więcej, we wniosku złożonym dla leku Invokana w 2021 roku również uwzględniono publikacje *Davies 2017* oraz *Wilding 2015* i przedstawiono dla nich jedynie zbiorczą ocenę jakości ww. badań co nie budziło wówczas zastrzeżeń ze strony Analityków Agencji.

*b) W AKL nie przedstawiono oceny jakości badań dodatkowych wykorzystanych do porównania wnioskowanej technologii z innymi inhibitorami SGLT-2 (Bhosle 2022, Baruah 2019 oraz Blonde 2018);*

**Odpowiedź:**

Uwaga jest niezasadna, ponieważ ocena jakości nierandomizowanych badań *Bhosle 2022*, *Baruah 2019* oraz *Blonde 2018* jest zamieszczona w AKL w rozdziale 13.13.4.

*c) W AKL dla badań SITA-CANA i CVD-REAL nie zamieszczono oceny w poszczególnych domenach, podano jedynie ocenę całkowitą.*

**Odpowiedź:**

Uwaga jest niezasadna, ponieważ wskazane badania są badaniami nierandomizowanymi. W rozdziale 13.8 przedstawiono dla badania *CVD-REAL* szczegółową ocenę jakości w skali NOS w poszczególnych domenach. W przypadku badania *SITA-CANA*, jak wskazano w rozdziale 13.8, oceniono je na maksymalną liczbę punktów w skali NICE. Maksymalna liczba punktów w skali NICE implikuje fakt braku domen, w których badanie nie uzyskało punktów a tym samym brak jest aspektów mogących mieć negatywny wpływ na wiarygodność uzyskanych w tym



badaniu wyników. Na prośbę analityków Agencji przedstawiono jednak w AKL ocenę w poszczególnych domenach skali NICE.

*4. AKL nie zawiera wskazania opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria selekcji określone dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji i interwencji (§ 4 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia):*

*a) W AKL nie przedstawiono wyników przeglądu systematycznego Skeik 2023, który zdaniem analityków Agencji powinien być uwzględniony z uwagi na zwiększone ryzyko amputacji u pacjentów stosujących terapię kanagliflozyną.*

**Odpowiedź:**

W opinii Wnioskodawcy wskazany przegląd nie spełnia kryteriów włączenia do AKL, gdyż ma on na celu przedstawienie danych literaturowych i podsumowanie zaleceń dotyczących roli m.in. inhibitorów SGLT-2 u chorych z chorobą tętnic obwodowych. Zgodnie z prośbą Analityków Agencji zamieszczono jednak ogólne wnioski z tego przeglądu z ramach opisu badań wtórnych (rozdział 3.4.3.1 AKL).

*b) W AKL nie przedstawiono wyników przeglądu systematycznego Täger 2020. Publikacja została wykluczona przez wnioskodawcę z uwagi na niewłaściwą interwencję tj. w przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej kanagliflozyny stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU. Zdaniem analityków Agencji przegląd powinien zostać włączony w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa, z uwagi na fakt, iż jest on dedykowany zdarzeniom sercowo-naczyniowym.*

**Odpowiedź:**

W opinii Wnioskodawcy wskazany przegląd nie spełnia kryteriów włączenia do AKL, gdyż ma on na celu przedstawienie danych literaturowych i podsumowanie zaleceń dotyczących roli m.in. inhibitorów SGLT-2.

Zgodnie z kryteriami PICOS dla opracowań wtórnych uwzględniane były wyłącznie publikacje, w których wyodrębniono wyniki i przedstawiono wnioski dot. 3-lekowej terapii skojarzonej KAN. W przypadku dodatkowej analizy mającej na celu porównanie KAN z innymi inhibitorami SGLT-2 uwzględniano jedynie badania pierwotne<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Zgodnie z prośbą analityków AOTMiT w Analizie Klinicznej w ramach analizy dodatkowej przedstawiono porównanie skuteczności i bezpieczeństwa kanagliflozyny z empagliflozyną i dapagliflozyną w leczeniu cukrzycy (dla tych leków toczy się obecnie proces refundacyjny). Należy





W odpowiedzi na prośbę Analityków Agencji zdecydowano jednak o uzupełnieniu Analizy klinicznej o wnioski z tego przeglądu z ramach dodatkowej oceny inhibitorów SGLT-2 (rozdział 13.13 AKL).

5. *AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia):*

*W APD nie przedstawiono liczby pacjentów, u których w kolejnych latach zrefundowano fozyny (dapagliflozyna, empagliflozyna, kanagliflozyna), a także nie podano kwot refundacji.*

**Odpowiedź:**

Punkt Rozporządzenia, do którego zamieszczono odwołanie nie obliguje Wnioskodawcy do przedstawienia w APD wskazanych powyżej informacji.

*IV. W ramach analizy ekonomicznej (AE):*

6. *Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej dla ocenianego wskazania (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia): Przedstawiona CUA jest niespójna pod względem wykorzystanych parametrów zdrowotnych z analizą kliniczną. Jedynie modelowanie HbA1c oparto o pierwszorzędowy punkt końcowy badań włączonych do AKL – zmianę stężenia HbA1c w trakcie 52. tygodniowej obserwacji (Rodbard 2016, Scherthaner 2013, Wilding 2013, Russell-Jones 2009). Przy czym należy zwrócić uwagę, że część tych badań nie odnosi się do wnioskowanej populacji, tj. pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Natomiast prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań cukrzycy zależnych od stężenia HbA1c określono na podstawie wyników prospektywnego brytyjskiego badania UKPDS (UKPDS 1998, Stratton 2000). Badanie to było prowadzone w 23 ośrodkach w Wielkiej Brytanii począwszy od lat 70.*

*Ze względu na odległy okres, w którym prowadzona była obserwacja oraz różnice populacyjne i systemowe między obszarem jej prowadzenia a Polską, badanie to nie jest adekwatnym źródłem informacji. Należy przeprowadzić analizę ekonomiczną z uwzględnieniem danych klinicznych odpowiadających wnioskowanemu wskazaniu i przedstawionych w AKL.*

---

jednak podkreślić, iż wymienione fozyny są w Polsce refundowane w leczeniu cukrzycy jedynie u chorych z HbA1c  $\geq 7,5\%$ . Wnioskowana populacja chorych dla KAN obejmuje w rzeczywistości chorych z HbA1c  $>7\%$  i  $<7,5\%$ , gdyż u chorych z HbA1c  $\geq 7,5\%$  kanagliflozyna jest już refundowana ze środków publicznych w Polsce. Oznacza to, że u chorych których rzeczywiście dotyczy przygotowywany wniosek refundacyjny inne fozyny nie są obecnie refundowane, a więc nie powinny stanowić komparatora dla KAN



## **Odpowiedź:**

Uwaga jest niezasadna. W Analizie ekonomicznej wykorzystano dane kliniczne z badań włączonych do Analizy klinicznej: *Rodbard 2016*, *CANTATA-D2 (Scherthaner 2013)*, *CANTATA-MSU (Wilding 2013)*, *Russell-Jones 2009*.

Porównanie wnioskowanej interwencji z komparatorami możliwe było jedynie na podstawie wskazanych powyżej badań klinicznych. Pomimo ograniczeń tych badań wskazanych przez Analityków Agencji są one najlepszymi i jedynymi dostępnymi badaniami klinicznymi, w których porównano wnioskowaną technologię z komparatorami. Należy podkreślić, iż modelowanie w Analizie ekonomicznej służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny) i jest przeprowadzane z wykorzystaniem również dodatkowych badań, które nie są zawarte w Analizie klinicznej.

W związku z powyższym wykorzystanie wyników prospektywnego brytyjskiego badania *UKPDS (UKPDS 1998, Stratton 2000)* jest uzasadnione. Populacja brytyjska jest populacją europejską, a więc trudno wskazywać tu na znaczące różnice względem populacji polskiej. Poza tym prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań cukrzycy zależnych od stężenia HbA1c nie zależy od czasu wykonania badania, ponieważ nie ma podstaw do stwierdzenia, by w chwili obecnej organizm ludzki miał oddziaływać w inny sposób na poszczególne poziomy HbA1c jak kilkanaście, czy kilkadziesiąt lat temu. Dodatkowo należy podkreślić, iż nie istnieją dane kliniczne zebrane w populacji polskiej, a analiza została przeprowadzona w oparciu o najbardziej aktualne dane umożliwiające przeprowadzenie takiego modelowania.

*7. Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia). W modelu dostarczonym Agencji „wartości losowe”, które w ramach symulacji przyrównywane są do określonych prawdopodobieństw wystąpienia poszczególnych zdarzeń nie są losowane przy próbie uzyskania nowych oszacowań. Model zawiera wcześniej wylosowane macierze wartości. W związku z powyższym nie jest możliwa ocena wrażliwości wyników modelu na wynik losowania ani przeprowadzenie nowych*



*symulacji; możliwe jest jedynie odtworzenie oszacowań wnioskodawcy. W związku z powyższym model wymaga uzupełnienia w tym zakresie.*

**Odpowiedź:**

Dostarczony model zawiera wcześniej wylosowane macierze wartości. Zostało to zrobione celowo, aby model i wyniki zamieszczone w przesłanej dokumentacji mogły być weryfikowalne przez Analityków Agencji. Nie jest prawdą, że nie jest możliwe przeprowadzenie nowych symulacji –można wygenerować nowy zbiór wartości losowych i przetestować ich wpływ na wyniki analizy. Jest to przewaga modelu Wnioskodawcy względem innych modeli działających na zewnętrznych serwerach, do których dostęp użytkownik ma tylko poprzez przeglądarkę internetową. Co więcej, przeprowadzono takie nowe symulacje w ramach walidacji modelu. Jak wskazano w analizie, biorąc pod uwagę fakt, że analiza ekonomiczna została oparta na wynikach modelu symulacyjnego działającego m.in. z wykorzystaniem wartości losowych, przeprowadzono dodatkową walidację mającą dowieść stabilności generowanych wyników. W tym celu dokonano 5-krotnego oszacowania wyników analizy w ramach porównania KAN300+MET+SU vs INS+MET+SU (w perspektywie płatnika publicznego [REDACTED])

[REDACTED] (Analiza ekonomiczna, Tabela 38).

8. *W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (brak randomizowanego badania wykazującego wyższość ocenianej interwencji nad refundowanym komparatorem) analiza ekonomiczna nie zawiera:*

a) *oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5 ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia);*

b) *oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia);*





c) kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w § 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

Wykorzystane w analizie klinicznej badanie o akronimie CANTATA-D2 (opisane w publikacjach: Schernthaner 2013, Bailey 2014, Traina 2014) zostało przeprowadzone w populacji niezgodnej z populacją wnioskowaną. W kryteriach wykluczenia z badania znalazło się kryterium stwierdzenia choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie. Nie przedstawiono innych badań porównujących wnioskowaną technologię z refundowanym komparatorem, w związku z czym zdaniem Analityków Agencji zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 Ustawy o Refundacji.

#### **Odpowiedź:**

W Analizie klinicznej uwzględniono 3 badania randomizowane:

- 1) badania CANTATA-D2 i CANTATA-MSU (porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii trójlekowej KAN+MET+SU względem PLC (placebo) +MET+SU) oraz
- 2) badanie Rodbard 2016 (porównujące skuteczność i bezpieczeństwo KAN+MET+SITA względem MET+SITA+PLC).

Jak podkreślono kilkakrotnie w AKL, wskazane badania stanowią najlepsze odnalezione źródło danych dla kanagliflozyny stosowanej w ramach terapii 3-lekowej we wnioskowanym wskazaniu (badania RCT).

Należy podkreślić, iż wykorzystane w Analizie klinicznej badanie o akronimie CANTATA-D2 zostało przeprowadzone w populacji zgodnej z populacją wnioskowaną. W kryteriach wykluczenia z badania znalazło się kryterium stwierdzenia choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, niemniej jednak należy zwrócić uwagę jak zdefiniowana jest wnioskowana populacja: dorośli chorzy na DM2 z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2, u których można zastosować kanagliflozynę w ramach terapii skojarzonej (trójlekowej) z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy, z HbA<sub>1c</sub> >7,0% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Ryzyko sercowo - naczyniowe rozumiane jest jako:

- 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
- 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub



- 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

Chorzy kwalifikujący się do bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego to nie tylko chorzy z chorobą sercowo-naczyniową. Podkreślić należy, iż w badaniu CANTATA-D2 uczestniczyli mężczyźni powyżej 55 r.ż. oraz kobiety powyżej 60 r.ż., chorzy z otyłością oraz chorzy z dyslipidemią.

W związku z powyższym, w badaniu mogli uczestniczyć chorzy, którzy zgodnie z opisem wskazania refundacyjnego kwalifikowaliby się do grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Dodatkowo w badaniu brali udział także chorzy z HbA<sub>1c</sub> odpowiadający wnioskowanej populacji. W związku z czym, w *Analizie klinicznej* przedstawiono badanie randomizowane pokazujące wyższą skuteczność wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem i nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 *Ustawy o Refundacji*.

Co więcej, badania CANTATA-D2 i CANTATA-MSU stanowiły podstawę wniosku refundacyjnego składanego w 2018 roku w którym populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Invokana® (KAN, kanagliflozyna), obejmowała pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, u których można zastosować kanagliflozynę w ramach terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny. W oparciu o wniosek refundacyjny złożony w 2018 roku lek Invokana® otrzymał refundację w 2019 roku we wskazaniu obejmującym chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo- naczyniowym.

*V. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):*

*9. BIA nie zawiera prawidłowo przeprowadzonego oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia).*

*a) Opis kolejnych kroków szacowania populacji przedstawiony w rozdz. 2.5 BIA nie odpowiada wartościom liczbowym podanym w tabelach. Przykładowo, według analizy wnioskodawcy „W wariancie prawdopodobnym odsetek chorych na cukrzycę typu 2 w całkowitej populacji cukrzyków przyjęto na poziomie 88,8% (s. 15 BIA). Przyjęcie tego odsetka względem wartości przedstawionych w Tabeli 1 Prognozowana liczba chorych na cukrzycę w Polsce w latach 2020-2027 daje jednak inne wartości liczbowe*



*niż wartości przedstawione w Tabeli 3 Prognozowana liczba chorych na cukrzycę typu 2 w Polsce w latach 2023-2027.*

*Proszę o weryfikację opisu wszystkich etapów szacowania populacji i przedstawienie ich w ten sposób, żeby były zgodne z wartościami liczbowymi zawartymi w tabelach przedstawionych w rozdz. 2.5 BIA;*

**Odpowiedź:**

Uwaga została uwzględniona. Należy podkreślić, iż obliczenia w analizie wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników - obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym, który jest integralną częścią raportu), natomiast w dokumencie przedstawiano wyniki oraz wartości parametrów najczęściej z dokładnością do jednego lub dwóch miejsc po przecinku.

*b) Dane dotyczące odsetka chorych z niedostateczną kontrolą glikemii pochodzą z publikacji Witek 2012 oraz Jankowski 2011. Są to dane pochodzące z okresu sprzed rozpoczęcia refundacji flozyn, tj. kanagliflozyny, dapagliflozyny, empagliflozyny (1 listopada 2019 r.), zatem mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego aktualnego odsetka pacjentów z cukrzycą typu 2 i niekontrolowaną glikemią. Proszę o aktualizację danych w tym zakresie;*

**Odpowiedź:**

Wykorzystane dane dotyczące odsetka chorych z niedostateczną kontrolą glikemii pochodzące z publikacji Witek 2012 oraz Jankowski 2011 stanowią najlepsze źródło danych, jakie odnaleziono. Wykorzystywane źródła były wykorzystywane wielokrotnie w poprzednich procesach (z roku 2021: Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4230.1.2021<sup>2</sup>) i stanowią wiarygodne źródło danych – dają możliwość porównywania wyników między analizami. Ponadto w domenie publicznej nie są dostępne wiarygodne dane umożliwiające przeanalizowanie w jaki sposób rozpoczęcie refundacji flozyn w 2019 roku wpłynęło na zmianę odsetka osób z cukrzycą typu 2, u których uzyskano kontrolę glikemii względem stanu sprzed refundacji flozyn. Należy przy tym podkreślić, iż przyjęcie wyższego odsetka jest założeniem konserwatywnym.

*10. BIA nie zawiera oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących*

<sup>2</sup>[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/001/AWA/1\\_AWA\\_OT.4230.1.2021\\_Invokana\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/001/AWA/1_AWA_OT.4230.1.2021_Invokana_BIP.pdf)



*różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii (§ 6 ust. 1 pkt 6 Rozporządzenia).*

*W BIA jedynie w przypadku całkowitych kosztów różniących, wyodrębniono koszty dla populacji do 65. r.ż. i dla populacji powyżej 65. r.ż. (rozdz. 2.8.2). W przypadku kosztów wnioskowanego leku również należy dokonać takiego wyodrębnienia. Proszę o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych modeli tak, aby zaktualizowane wersje analiz były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych.*

**Odpowiedź:**

Zgodnie z prośbą Analityków Agencji zamieszczono dodatkowo koszty wnioskowanego leku w podziale na koszty dla populacji do 65. r.ż. i dla populacji powyżej 65. r.ż..

*Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (190 380 zł) zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019–2021 (Monitor Polski z 2023 r., poz. 1174).*

**Odpowiedź:**

Zgodnie z prośbą Analityków Agencji zaktualizowano analizy względem nowego progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Wnioskodawca wskazuje, że część informacji przedstawionych w uzupełnionych analizach HTA stanowi tajemnicę przedsiębiorstwa Wnioskodawcy, a tym samym podlega ochronie na podstawie przepisów ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. z 2022 r. poz. 1233, dalej jako „ustawa o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji”). W szczególności przedmiotowe informacje nie mogą zostać ujawnione w ramach dostępu do informacji publicznej zgodnie z art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. z 2022 r. poz. 902, dalej jako „ustawa o dostępie do informacji publicznej”).



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**

**BERLIN-CHEMIE / MENARINI POLSKA Sp. z o.o.**

*ul. Słomińskiego 4, 00-204 Warszawa  
tel. +48 (0) 22 566 21 00  
fax +48 (0) 22 566 21 01  
e-mail: [biuro@berlin-chemie.com](mailto:biuro@berlin-chemie.com)*

Wnioskodawca zobowiązuje się przesłać do Agencji także zacyfrowane (zanonimizowane) analizy, aby uniknąć wątpliwości w zakresie danych stanowiących tajemnice przedsiębiorstwa Wnioskodawcy.

Z poważaniem,

Joanna Kawecka  
*General Manager*

Magdalena Grębosz  
*Regulatory & Drug Safety Manager*