

Rekomendacja nr 83/2022

z dnia 26 sierpnia 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu:

Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) w ww. wskazaniu pod warunkiem

Uzasadnienie rekomendacji

Przeprowadzona analiza kliniczna dostarcza dowód w postaci badania z randomizacją, oceniającego skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo empagliflozyny (EMPA) dodanej do leczenia standardowego (SDT) u dorosłych z cukrzycą typu 2 ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego. W badaniu odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie chorych stosujących EMPA+SDT w porównaniu do grupy PLC+SDT. Pomimo, że dla części pozostałych ocenianych punktów końcowych również wykazano istotnie statystycznie wyniki na korzyść wnioskowanej technologii, to należy podkreślić, że interwencja była porównywana jedynie do placebo. Ponadto w badaniu brak jest wyników oceny jakości życia analizowanych pacjentów.

Oszacowania w analizie ekonomicznej wskazują, że stosowanie empagliflozyny względem komparatora (PLC) jest [redacted]. Oszacowany ICUR znajduje się [redacted] proggu opłacalności (166 758 PLN/QALY) [redacted].

Z uwagi jednak na rozbieżność wnioskowanych kryteriów refundacji z kryteriami włączenia do badania klinicznego, a także inne ograniczenia, wnioskowanie z analizy ekonomicznej obarczone jest niepewnością. Powyższe uzasadnia [REDAKTOWANE]

Wzięto pod uwagę również wyniki analizy wpływu na budżet, które wskazują [REDAKTOWANE]

Wobec stanowiska Rady Przejrzystości oraz ze względu na istotność problemu zdrowotnego Prezes Agencji uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych empagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu **pod warunkiem** [REDAKTOWANE]

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Jardiance (empagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909991138509, cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: [REDAKTOWANE], lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, [REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

Cukrzyca jest to grupa chorób metabolicznych charakteryzująca się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.

W cukrzycy typu II wydzielanie insuliny zostaje zachowane, ale jest niedostateczne w stosunku do potrzeb, z uwagi na oporność tkanek na jej działanie.

Czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 są:

- predyspozycje genetyczne: występowanie choroby w rodzinie (rodzice bądź rodzeństwo);
- czynniki środowiskowe: nadwaga oraz otyłość (zwłaszcza brzuszna, BMI ≥ 25 kg/m² i/lub obwód w talii >80 cm (kobiety); >94 cm (mężczyźni); mała aktywność fizyczna, nieodpowiednia dieta (uboga w błonnik, warzywa oraz owoce, zawierająca duże ilości węglowodanów i tłuszczów);
- cukrzyca ciążowa;
- nadciśnienie tętnicze ($\geq 140/90$ mm Hg);
- dyslipidemia (stężenie cholesterolu frakcji HDL < 40 mg/dl (> 1,0 mmol/l) i/lub triglicerydów > 150 mg/dl (> 1,7 mmol/l).

Cukrzyca typu 2 w połowie przypadków przebiega bezobjawowo. Objawy pojawiają się w następstwie wzrastającego stężenia glukozy we krwi i mogą wystąpić dopiero po kilku latach. Do klasycznych objawów cukrzycy typu 2 zalicza się: osłabienie i senność spowodowane odwodnieniem, spadek masy ciała, zwiększone oddawanie moczu (poliuria) oraz nadmierne pragnienie (polidypsja). Mogą także wystąpić ropne zakażenia skóry lub zakażenia układu moczowo-płciowego. Niekontrolowana cukrzyca prowadzi do rozwoju przewlekłych powikłań, zwłaszcza sercowo-naczyniowych, które są główną przyczyną zgonów chorych. Szacuje się, że zachorowanie na cukrzycę obniża oczekiwaną długość życia o około 8 lat.

Zgodnie z Organizacją Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (ang. Organisation for Economic Cooperation and Development, OECD) (2018) liczba chorych na cukrzycę na świecie wzrasta.

Dane NFZ wskazują, że w Polsce w 2014 roku na cukrzycę chorowało 2,55 mln dorosłych osób (4-letnia chorobowość rejestrowana na podstawie danych o zrealizowanych świadczeniach), a w 2018 r. liczba ta wzrosła do 2,86 mln. Wśród dorosłych dominowały osoby powyżej 55 r.ż. Osoby chore stanowiły w 2018 r. 9,1% populacji dorosłych. W przypadku dzieci i młodzieży w 2018 r. chorowało 22 tys. osób, co stanowiło 3,2 promila populacji dzieci i młodzieży.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii wskazano: kontynuację dotychczasowej, standardowej terapii przeciwcukrzycowej (optymalizacja leczenia).

W opinii Agencji komparatorem dla ocenianej interwencji, tj. empagliflozyny stosowanej w ramach terapii dwulekowej i trójlekowej, powinien być inny schemat dwulekowy i trójlekowy (schemat metformina + pochodne sulfonilomocznika, a następnie metformina + pochodna sulfonilomocznika + insulina).

Opis wnioskowanego świadczenia

Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Jardiance jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów:

- z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z dietą i aktywnością fizyczną:
 - w monoterapii, kiedy nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji,
 - w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy;
- w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową.

Wskazanie wynikające ze złożonego wniosku refundacyjnego zawęża wskazanie rejestracyjne leku do leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie

dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W analizie klinicznej oceniono stosowanie empagliflozyny (EMPA), w leczeniu skojarzonym z innymi doustnymi lekami hipoglikemizującym (terapia standardowa obejmująca stosowanie: metforminy, pochodnych sulfonilomocznika, inhibitorów DPP-4, agonistów PPAR- γ , agonistów GLP 1), insuliną i w monoterapii względem terapii standardowej w połączeniu z placebo (STD+PBO).

Do przeglądu systematycznego włączono wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne III fazy - EMPA-REG OUTCOME (8 publikacji) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo EMPA (10 mg i 25 mg), stosowanej w monoterapii lub leczeniu skojarzonym w populacji chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego, w porównaniu do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego bez udziału empagliflozyny.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania EMPA-REG OUTCOME było wystąpienie poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (ang. *3-Point Major Adverse Cardiovascular Event*, 3P-MACE) – złożony punkt końcowy, składający się z jednego z trzech zdarzeń: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, pierwszego wystąpienia zawału serca (niezakończony zgonem, z wyłączeniem zawału niemego) lub niezakończony zgonem udaru mózgu.

Dodatkowo do analizy włączono 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą (Aronow 2017, Jiang 2022). Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą Aronow 2017 było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny w zakresie występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z cukrzycą typu 2, natomiast w przeglądzie Jiang 2022 porównano wpływ stosowania leków z grupy SGLT-2 na zdarzenia sercowo-naczyniowe w leczeniu cukrzycy typu 2. Wnioski dotyczące EMPA pochodziły z ww. głównego badania uwzględnionego w analizie.

Ocenę wiarygodności badania EMPA-REG OUTCOME przeprowadzono za pomocą narzędzia oceny ryzyka błędu systematycznego Cochrane Collaboration. W każdej z analizowanych domen ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie.

Opracowania wtórne (Aronow 2017, Jiang 2022) charakteryzowały się krytycznie niską wiarygodnością wg oceny w skali AMSTAR 2.

Skuteczność

EMPA-REG OUTCOME

Nie uzyskano istotnej statystycznie (IS) przewagi EMPA względem STD+PBO w zakresie pierwszorzędowego, złożonego punktu końcowego tj. wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego.

W grupie EMPA 10 mg w porównaniu do STD+PBO odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko:

- zgonu bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita) (HR=0,70 [95%CI: 0,56; 0,87], p=0,001);
- zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR=0,65 [95%CI: 0,50; 0,85], p=0,002);
- hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (HR=0,66 [95%CI:0,53; 0,83]; p<0,001)

Wyniki dotyczące pozostałych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zawał serca niezakończony zgonem, zawał serca, niemy zawał serca, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udar mózgu, przemijający napad niedokrwienny) nie wykazały IS różnic między grupami.

Wyniki dotyczące pozostałych zdarzeń związanych z niewydolnością serca wskazują na istotną statystycznie wyższość terapii z zastosowaniem empagliflozyny w dawce 10 mg nad terapią standardową w połączeniu z placebo (hospitalizacja lub zgon z powodu niewydolności serca, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, niewydolność serca w ocenie badacza, ciężka niewydolność serca w ocenie badacza).

Bezpieczeństwo

EMPA-REG OUTCOME

Nie wykazano znamienych różnic pomiędzy STD+EMPA 10mg względem STD+PLC w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego (częstość występowania odpowiednio 90,1% vs 91,7%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły z niższą częstością u chorych leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg + STD w porównaniu z grupą leczoną STD+PBO (37,4% vs 42,3%).

Ryzyko wystąpienia co najmniej jednego ciężkiego zdarzenia było IS niższe w ramieniu ocenianej interwencji (RR=0,88 [95% CI: 0,82; 0,95], p=0,0005).

W analizie zdarzeń o szczególnym znaczeniu stwierdzono, że w grupie przyjmującej empagliflozynę w dawce 10 mg (podobnie jak w przypadku grupy łącznej) częściej występowały zakażenia narządów płciowych (RR=3,62 [95% CI: 2,59; 5,07], p < 0,0001).

Poszerzona analiza bezpieczeństwa potwierdziła wyniki badania EMPA-REG OUTCOME, iż stosowanie wnioskowanego leku wiąże się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem zdarzeń związanych z zakażeniami narządów płciowych.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Jardiance do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należą:

- zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci: hipoglikemia (przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną, oraz
- zaburzenia naczyniowe w postaci: zmniejszenie objętości płynów.

FDA, EMA oraz URPL wskazują na ryzyko wystąpienia kwasicy ketonowej u chorych stosujących empagliflozynę. Według bazy ADRR kwasica ketonowa należy do najczęściej zgłaszanych zaburzeń metabolizmu i odżywiania.

Ograniczenia

Analizę kliniczną oparto na jednym badaniu klinicznym EMPA-REG OUTCOME, nie odnaleziono natomiast badań skuteczności praktycznej dla ocenianej technologii.

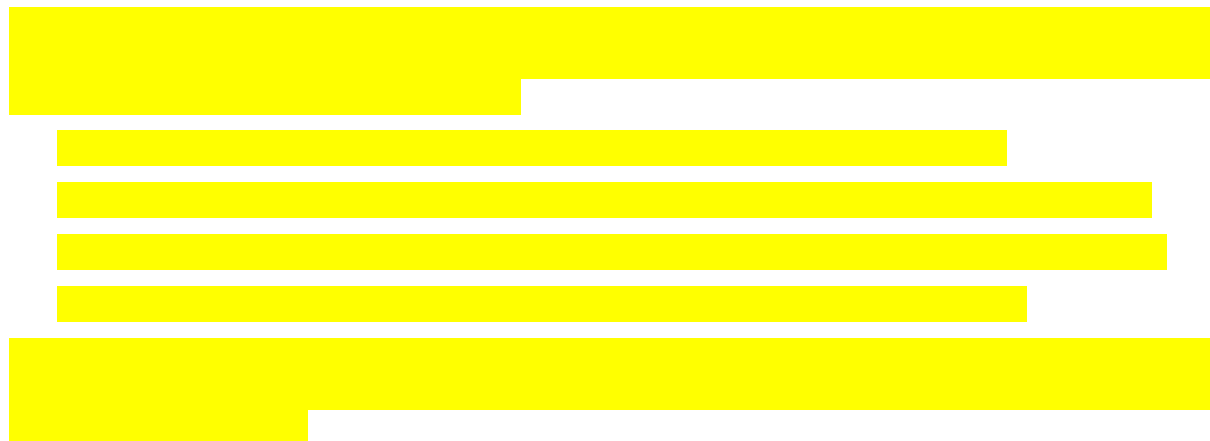
Populacja z głównego badania nie pokrywa się w pełni z wnioskowaną populacją – nie uwzględniono pacjentów spełniających wszystkie kryteria, które definiują bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe wg wnioskowanego wskazania.

Ponadto brak jasno sprecyzowanych zasad leczenia w związku z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (m.in. nadciśnienie, dyslipidemia) w analizowanym badaniu nie pozwala na jednoznaczną ocenę efektywności empagliflozyny w zakresie redukcji ryzyka zgonów sercowo-naczyniowych.

Należy również zwrócić uwagę, że w analizowanym badaniu nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia pacjentów.

Dodatkowo, komparatorem (wg aktualnych wytycznych i rekomendacji oraz dostępności i możliwości refundacji na polskim rynku) dla ocenianej interwencji powinien być schemat dwu- lub trzylekowy tj. połączenie metforminy z pochodną sulfonilomocznika lub metformina + pochodna sulfonilomocznika + insulina. W analizowanym badaniu pacjenci z grupy placebo uzyskali gorszą kontrolę glikemii niż pacjenci w grupie przyjmującej empagliflozynę.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 PLN/QALY (3 x 55 586 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i pacjenta.

Porównano produkt leczniczy Jardiance (empagliflozyna, EMPA) podawany w połączeniu ze stosowaniem standardowej terapii przeciwcukrzycowej (STD) ze stosowaniem STD u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

W analizie uwzględniono koszty empagliflozyny oraz leczenia powikłań cukrzycy.

Zgodnie z analizą podstawową stosowanie EMPA+STD w miejsce leczenia STD u pacjentów z cukrzycą typu 2. [REDAKT]

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) wyniósł odpowiednio:

- z perspektywy NFZ

[REDAKT]
[REDAKT]

- z perspektywy wspólnej

[REDAKT]
[REDAKT]

Oszacowane wartości ICUR [REDAKT], o którym mowa w ustawie o refundacji.

Maksymalna cena zbytu netto leku Jardiance, przy której oceniana strategia pozostaje kosztowo-efektywna przy aktualnym progu opłacalności (166 758 zł/QALY), wynosi 1 065,62 zł (bez RSS) i 1 109,67 zł (z RSS) w analizie z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta [REDAKT]

Wyniki analizy probabilistycznej wykazały, że prawdopodobieństwo opłacalności terapii EMPA+STD w porównaniu z STD, [REDAKT]

Ograniczenia

Parametry kliniczne uzyskane głównie z badania EMPA-REG OUTCOME, na których oparto analizę ekonomiczną, modelowano poza ich horyzont czasowy (mediana okresu obserwacji: 3,1 roku, w tym mediana czasu leczenia: 2,6 lat), z czym wiąże się niepewność w stosunku do rzeczywistego stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych oszacowanych w analizie.

Ponadto założenia dotyczące analizowanej dawki EMPA są niespójne. Z jednej strony wnioskodawca podkreśla, że lek w praktyce będzie stosowany wyłącznie w dawce 10 mg/d, w związku z czym koszty są szacowane tylko dla tej prezentacji leku; z drugiej strony w modelu ekonomicznym uwzględniono wyniki skuteczności dla połączonych grup empagliflozyny w dawkach 10 mg i 25 mg, ponieważ w uzasadnieniu wnioskodawcy w badaniu EMPA-REG OUTCOME nie stwierdzono różnic w skuteczności między grupami EMPA 10 mg i EMPA 25 mg. Jednak zgodnie z opublikowanymi wynikami badania EMPA-REG OUTCOME można zauważyć, że to dla porównania EMPA 25 mg vs placebo uzyskano różnice istotne statystycznie dla większej liczby punktów końcowych (z korzyścią dla EMPA), uwzględnionych w konsekwencji w modelu. Przyjęcie niższych kosztów za EMPA w dawce 10 mg oraz większych korzyści zdrowotnych dla połączonych dawek może wpływać na oszacowane wartości ICUR.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to

urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W opinii Agencji zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej – NFZ i świadczeniobiorcy.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem cukrzycy typu 2, na które składają się koszty leków przeciwcukrzycowych oraz koszty leczenia powikłań cukrzycy.

Wnioskodawca następująco oszacował populację pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym:

- I rok: [REDAKTOWANE]
- II rok: [REDAKTOWANE] pacjentów.

Z perspektywy płatnika publicznego, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy wrażliwości były spójne co do kierunku wnioskowania z wynikami analizy podstawowej.

Ograniczenia

Na niepewność uzyskanych wyników wpływają m.in. następujące ograniczenia:

- założenia dotyczące liczebności populacji docelowej zostały zaczerpnięte z analizy wpływu na budżet dla produktu leczniczego Forxiga, który był wcześniej oceniany w Agencji. Oszacowania dla tego leku wykluczały jednak pacjentów z uszkodzeniem nerek (eGFR<60 ml/min), co nie jest właściwe w przypadku wnioskowanej technologii, która może być stosowana u pacjentów z eGFR o wartości ≥ 30 ml/min. Ponadto oszacowanie pomija istotną część pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym we wskazaniu refundacyjnym. Nie przedstawiono również sposobu wyszukiwania oraz kryteriów wyboru źródeł danych epidemiologicznych;

- w szacowaniu oszczędności wynikających ze zmniejszonego zużycia leków wykorzystano dane dotyczące struktury zużycia leków przez pacjentów przyjmujących empagliflozynę, bez względu na dawkę, mimo dostępnych danych dla populacji przyjmującej empagliflozynę w dawce 10 mg. Ze względu na fakt, że wg wnioskodawcy pacjenci będą stosować 10 mg empagliflozyny dziennie, właściwym podejściem byłoby wykorzystanie wyników dla tej dawki;
- koszty dobowe leków z grupy STD zostały wyznaczone w oparciu o DDD, natomiast koszty dobowe empagliflozyny obliczono zakładając, że pacjenci będą stosować ją w dawce 10 mg dziennie (DDD wg WHO wynosi 17,5 mg). Takie postępowanie prowadzi do zaniżenia kosztów empagliflozyny względem kosztów leków z grupy STD.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.



Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Uwzględniono 9 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD 2022);
- American Diabetes Association (ADA 2022);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2022);
- American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology (AACE/ACE 2020);
- Canadian Diabetes Association (CDA 2020);
- Royal Australian College Of General Practitioners (RACGP 2020);
- World Health Organization (WHO 2020);

- European Society of Cardiology / European Association for the Study of Diabetes (ESC/ EASD 2019);
- International Diabetes Federation (IDF 2017).

Zgodnie z przedstawionymi wytycznymi, leczenie cukrzycy typu 2 powinno uwzględniać schorzenia towarzyszące, a jeśli stosowana na danym etapie terapia przestaje być skuteczna (nie jest osiągnięta docelowa dla danego pacjenta wartość HbA1c), należy przejść po 3–6 miesiącach do kolejnego etapu leczenia – jest to silna rekomendacja, która znajduje się we wszystkich wymienionych wyżej dokumentach.

W przypadku pacjentów stosujących już jeden lek przeciwcukrzycowy i mimo tego z nadal niekontrolowaną chorobą i wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, najczęściej wymienianymi lekami w drugiej linii leczenia są: w połączeniu z metforminą leki inkretynowe (agoniści receptora GLP-1 lub inhibitory DPP 4) lub inhibitory SGLT-2, które mają potwierdzone działanie zmniejszające ryzyko sercowo-naczyniowe i/lub obniżające poziom glukozy. Inne leki, które są wymieniane w drugiej linii leczenia to: pioglitazon lub pochodne sulfonilomocznika, alternatywnie insulina i rzadziej stosowane akarboza lub tiazolidynodion.

W III linii leczenia rekomendowane jest włączenie dodatkowego leku doustnego lub agonisty receptora GLP-1 lub insuliny. Wytyczne zalecają, aby do dwóch leków obniżających poziom glukozy dodawać insulinę bazową.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 12 rekomendacji refundacyjnych wydanych przez 8 organizacji. Wszystkie dotyczyły oceny stosowania empagliflozyny w cukrzycy typu 2.

Szczegółowe wskazania stosowania empagliflozyny różniły się w zakresie uwzględnianych skojarzeń z innymi lekami i dodatkowymi kryteriami klinicznymi, które muszą zostać spełnione w celu zastosowania leczenia ocenianą technologią.

Cztery organizacje (NICE, CADTH, G-BA, PTAC) wydały rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Wydane rekomendacje w tym wskazaniu były pozytywne, należy jednak podkreślić, że większość z nich ściśle określa populację docelową w zakresie choroby sercowo-naczyniowej/ryzyka sercowo-naczyniowego.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, lek Jardiance (empagliflozyna) jest finansowany w [REDAKTOWANE] UE i EFTA (na 30 wskazanych), w tym w [REDAKTOWANE] o zbliżonym do Polski PKB [REDAKTOWANE]

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.06.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1423.2022.2.JDZ), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów

medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 80/2022 z dnia 22 sierpnia 2022 roku w sprawie oceny leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 80/2022 z dnia 22 sierpnia 2022 roku w sprawie oceny leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość
2. Raport nr WS.4230.2.2022 Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2, stosujący co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym