



Rekomendacja nr 140/2023

z dnia 7 grudnia 2023 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Jardiance,
Empagliflozinum, 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: 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.**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance, empagliflozinum, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909991138509 do stosowania 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:

- 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,

██████████ i wydawanie go z odpłatnością ██████████ w refundacji aptecznej pod warunkiem ujednoczenia wskazania refundacyjnego z pozostałymi produktami w grupie limitowej, ██████████

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy rozszerzenia wcześniejszych wskazań refundacyjnych empagliflozyny o możliwość leczenia pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 (zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie HbA1c $\geq 7,5\%$) i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym.

Analizę kliniczną oparto o wyniki badania RCT EMPA-REG OUTCOME, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo empagliflozyny jako terapii dodanej do terapii standardowej (EMPA+SoC) z placebo jako leczenia dodanego do terapii standardowej (PLC+SoC).

Wyniki uzyskane w badaniu EMPA-REG OUTCOME w grupie leczonych EMPA w dawce 10 mg, w porównaniu do placebo wskazują na istotną statystycznie różnicę w zakresie głównego punktu końcowego zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego MACE (zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru) wyłącznie w podgrupie pacjentów z wyjściową wartością HbA1c $< 8,5\%$.

Ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań porównujących empagliflozynę z terapiami wchodzącymi w skład standardowych terapii dwu i trójlekowych we wnioskowanej populacji chorych z cukrzycą i wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej. Konstrukcja komparatora zbiorczego uniemożliwia ocenę czy zastosowane schematy oraz ich dawkowanie stanowiły optymalną refundowaną terapię, w związku z czym wnioskowanie o efekcie jest ograniczone przyjętą metodyką. Ponadto w badaniach nie przedstawiono odrębnych wyników dla pacjentów z HbA1c poniżej 7,5% oraz po nieskuteczności stosowanie jednego leku przeciwcukrzycowego.

Przedstawiona analiza kosztów użyteczności wykazała, że zastosowanie produktu leczniczego Jardiance w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego [redacted]

Wg oszacowań analizy wpływu na budżet, objęcie refundacją produktu Jardiance będzie wiązać się ze [redacted] wydatków z perspektywy płatnika publicznego [redacted]

Podstawowa niepewność oszacowań związana jest z oszacowaniem wielkości populacji. Ze względu na ryzyko niedoszacowania populacji zasadne jest [redacted]

Koniecznym podkreślenia jest brak uzasadnienia na różnicowanie wskazań refundacyjnych względem flozyn, które do 31 października br. znajdowały się w tej samej grupie limitowej. Mając na uwadze powyższe, a także uwzględniając stanowisko Rady Przejrzystości Prezes Agencji sugeruje objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance pod warunkiem progowego poziomu HbA1c $\geq 7\%$ i ujednolicenia pozostałych elementów wskazania.

Przedmiot wniosku

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

- Jardiance (empagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909991138509; proponowana cena zbytu netto: [redacted];

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta

Problem zdrowotny

Cukrzyca (kod ICD- 10: E11) stanowi grupę chorób metabolicznych, charakteryzującą się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolności różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.

Nieleczona cukrzyca sprzyja rozwojowi przewlekłych powikłań, zwłaszcza sercowo-naczyniowych, które są główną przyczyną zgonów. U ~85% chorych występuje otyłość, najczęściej typu brzuszego, często nadciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe. Hiperglikemia może się ujawnić w przebiegu innej choroby (np. zakażenia), w której zwiększa się zapotrzebowanie na insulinę.

Wg danych NFZ w latach 2014–2021 cukrzycę typu 2 rozpoznano u 3 612 142 pacjentów.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne kliniczne, u pacjentów z cukrzycą typu 2, ze stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową o podłożu miażdżycowym (ASCVD), niewydolnością serca lub u których istnieją wskaźniki wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, zalecają zastosowanie inhibitorów SGLT2 (w tym empagliflozyny) i/lub agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) niezależnie od poziomu HbA1c.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r. obecnie w leczeniu cukrzycy finansowane są: inhibitory α -glukozydazy, flozyny, antagoniści GLP-1, inhibitory DPP-4, pochodne sulfonylomocznika, biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym, hormony trzustki, insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich oraz długodziałające analogi insuliny.

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej technologii (EMPA) wskazał kontynuację standardowego leczenia przeciwcukrzycowego (SoC, ang. *Standard of Care*) tj.: doustnych leków przeciwcukrzycowych (OADs) oraz insuliny, stosowanych w monoterapii lub skojarzeniu.

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej oraz wskazania refundacyjne leków finansowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 należało przedstawić porównanie EMPA w terapii skojarzonej z aktualnie refundowanymi lekami przeciwcukrzycowymi w terapii dwulekowej (np. metformina (MET) + pochodne sulfonylomocznika (SU)) i terapii trójlekowej (np. metformina (MET) + pochodna sulfonylomocznika (SU) + insulina (INS)).

W związku z powyższym wybór komparatorów przez wnioskodawcę uznaje się za niewystarczający.

Obecnie trwa proces refundacyjny dla leków Invokana (kanagliflozyna) oraz Forxiga (dapagliflozyna), które w przypadku zmiany wskaźników refundacyjnych (ujednoczenie w zakresie poziomu HbA1c oraz linii leczenia) będą stanowiły potencjalny komparator dla produktu leczniczego Jardiance.

Opis wnioskowanego świadczenia

Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym (IC50 wynosi 1,3 nmol) i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Jardiance jest wskazany do stosowania w leczeniu cukrzycy typu 2, przewlekłej niewydolności serca oraz przewlekłej choroby nerek.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) zostało zawężone względem wskazania rejestracyjnego.

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.

Do analizy oceny skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny (EMPA) włączono badanie kliniczne z randomizacją (RCT) EMPA-REG OUTCOME, w którym porównywano stosowanie EMPA jako terapii dodanej do terapii standardowej z placebo jako leczenie dodane do terapii standardowej (PLC+SoC), u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową. Do badania włączono 4687 pacjentów do grupy EMPA oraz 2333 do grupy PLC. Mediana okresu obserwacji wyniosła 3,2 lata dla EMPA oraz 3,1 lata dla PLC. Jakość badania oceniono na 5 pkt wg skali Jadad. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration zostało ocenione na niskie z wyjątkiem domeny „niekompletne dane” (ryzyko niskie/średnie).

Dodatkowo włączono 2 przeglądy systematyczne:

- Arronow 2017 – przegląd oceniający skuteczności empagliflozyny w zakresie śmiertelności i zachorowalności z przyczyn sercowo-naczyniowych w cukrzycy typu 2;
- Jiang 2022 –przegląd oceniający względną skuteczności obecnie stosowanych wyników sercowo-naczyniowych wszystkich rodzajów i dawek inhibitorów SGLT-2 u chorych na cukrzycę typu 2.

Skuteczność kliniczna

EMPA-10 + SoC vs PLC + SoC

W grupie przyjmującej EMPA+SoC w porównaniu do grupy przyjmującej PLC+SoC wykazano istotnie statystycznie różnice w zakresie:

- 3P-MACE¹ (pierwszorzędowy, złożony punkt końcowy):
 - w podgrupie pacjentów z wyjściową wartością HbA1c <8,5%;
- oceny częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych (analiza *post-hoc*):
 - zmniejszenie ryzyka częstości wystąpienia łącznej liczby zdarzeń zakwalifikowanych do 3P-MACE o 24% względem PLC: HR=0,76 (95%CI: 0,63; 0,91);
 - zmniejszenie ryzyka częstości wystąpienia łącznej liczby zdarzeń zakwalifikowanych do 4P-MACE o 19% względem PLC: HR=0,81 (95%CI: 0,69; 0,96);
- zgonu (ogółem):
 - zmniejszenie ryzyka zgonu o 30% względem PLC: 5,8% vs 8,3%; HR=0,70 (95%CI; 0,56; 0,87);

1 3P-MACE (ang. *3 point major adverse cardiac events*) – 3-punktowy ciężki niepożądany incydent sercowo-naczyniowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, pierwsze wystąpienie zawału serca (niezakończonego zgonem, z wyłączeniem zawału niemego) lub niezakończony zgonem udar mózgu.

- hospitalizacji bez względu na przyczynę:
 - zmniejszenie ryzyka hospitalizacji bez względu na ich przyczynę o 16% względem PLC: 35,3% vs 39,6%; HR=0,70 (95% CI: 0,56; 0,87);
- zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych:
 - zmniejszenie ryzyka o 35% względem PLC: 3,8% vs 5,9%; HR=0,65 (95%CI: 0,50; 0,85);
- hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy (z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu):
 - zmniejszenie ryzyka o 34% względem PLC: 5,7% vs 8,5%; HR=0,66 (95%CI: 0,53; 0,83);
- hospitalizacji lub zgonu z powodu niewydolności serca:
 - zmniejszenie ryzyka o 41% względem PLC: 2,6% vs 4,5%; HR=0,59 (95%CI: 0,43; 0,81);
- hospitalizacji z powodu niewydolności serca:
 - zmniejszenie ryzyka o 38% względem PLC: 2,6% vs 4,1%; HR=0,62 (95%CI: 0,45; 0,86);
- niewydolności serca (stwierdzonej przez badacza):
 - zmniejszenie ryzyka o 27% względem PLC: 4,5% vs 6,1%; HR=0,73 (95%CI: 0,57; 0,94);
- ciężkiej niewydolności serca (stwierdzonej przez badacza):
 - zmniejszenie ryzyka o 28% względem PLC: 4,2% vs 5,8%; HR=0,72 (95%CI: 0,55; 0,93);
- redukcję poziomu:
 - HbA1c – MD=-0,31 (95%CI: -0,10; -0,23);
 - FPG, mg/dl - MD=-8,2 (95%CI: -12,0; -4,5);
 - masy ciała, kg - MD=-1,6 (95%CI: -1,97; -1,23).

Nie odnotowano różnic istotnie statystycznie dla porównania EMPA-10 vs PLC w zakresie:

- 3P-MACE w populacji ogólnej leczonej EMPA-10 mg;
- 4P-MACE² w populacji ogólnej leczonej EMPA-10 mg oraz w subpopulacji pacjentów z wyjściową HbA1c <8,5%;
- częstości wystąpienia pierwszego zdarzenia zakwalifikowanego do MACE;
- pozostałych zdarzeń sercowo-naczyniowych: zawału mięśnia sercowego (z włączeniem i wyłączeniem zawału niemego), niemego zawału serca, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, angioplastyki naczyń wieńcowych, udaru mózgu (śmiertelnego lub nie oraz niezakończonego zgonem) oraz przemijającego napadu niedokrwinnego.

EMPA + SoC vs PLC + SoC (populacja łączna EMPA 25 mg i EMPA 10 mg)

W populacji łącznej leczonej EMPA (EMPA 25 mg i EMPA 10 mg) wykazano, że leczenie EMPA + SoC, w porównaniu z PLC + SoC związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia:

- poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 3P-MACE: 10,5% vs 12,1%, HR=0,86 (95% CI: 0,74; 0,99);
- zgonu niezależnie od przyczyny: 5,7% vs 8,3%; HR = 0,68 (95% CI: 0,57; 0,82);

² 4P-MACE - 3P-MACE i hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej), śmiertelność całkowita (zgonu, bez względu na przyczynę).

- zgonu sercowo-naczyniowego: 3,7% vs 5,9%; HR = 0,62 (95% CI: 0,49; 0,77).

Nie wykazało różnic istotnych statystycznie dla porównania EMPA-10 + SoC vs PLC + SoC w zakresie ryzyka wystąpienia:

- poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 4P-MACE;
- zdarzeń sercowo-naczyniowych: zawału serca ogółem, zawału serca niezakończonego zgonem, niemego zawału serca, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, angioplastyki naczyń wieńcowych, udaru mózgu ogółem, udaru mózgu niezakończonego zgonem i przemijającego napadu niedokrwiennego.

Bezpieczeństwo

EMPA-10 + SoC vs PLC + SoC

W badaniu EMPA-REG OUTCOME wystąpiły istotnie statystyczne różnice w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

na korzyść EMPA

- poważnych zdarzeń niepożądanych (ang. *Severes Adverse Events*): RR=0,90 (95%CI: 0,81; 1,00);
- ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE, ang. *Serious Adverse Events*): RR=0,88 (95% CI: 0,82; 0,95)
- ostrej niewydolności nerek: RR=0,78 (95%CI: 0,62; 0,98);
- incydentu zakrzepowo-zatorowego: RR=0,45 (95%CI: 0,20; 0,98);

na niekorzyść EMPA

- zakażeń narządów płciowych: RR=3,62 (95%CI: 2,59; 5,07).

Różnice nie były istotne statystycznie w pozostałych kategoriach zdarzeń niepożądanych, tj. zdarzenia niepożądane ogółem, zgon, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, epizody potwierdzonej hipoglikemii (w tym wymagającej pomocy medycznej), zakażenia dróg moczowych, zmniejszenie objętości płynów, ostre uszkodzenie nerek, cukrzycową kwasicę ketonową oraz złamanie kości.

EMPA + SoC vs PLC + SoC (populacja łączna EMPA 25 mg i EMPA 10 mg)

Wyniki EMPA OUTCOME w zakresie bezpieczeństwa wykazały, że w grupie stosującej EMPA w terapii skojarzonej w porównaniu z PLC+SoC istotnie statystycznie rzadziej raportowano:

- zdarzenia niepożądane ogółem: 90,2% vs 91,7%, RR=0,98 (95% CI: 0,97; 1,00);
- ciężkie zdarzenia niepożądane: 38,2% vs 42,3%, RR=0,90 (95% CI: 0,85; 0,96);
- zgon jako zdarzenie niepożądane: 3,8% vs 5,1%, RR=0,74 (95%CI: 0,59; 0,92);
- zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia: RR=0,89 (95%CI: 0,81; 0,99);
- zdarzenia niepożądane związane z dysfunkcją nerek:
 - ostra niewydolność nerek: RR=0,79 (95%CI: 0,65; 0,96);
 - ostre uszkodzenie nerek: RR=0,61 (95%CI: 0,39; 0,93);
 - obrzęk: RR=0,49 (95%CI: 0,41; 0,59).

Analiza zdarzeń o szczególnym znaczeniu wykazała, że w grupie EMPA+SoC w porównaniu z PLC+SoC obserwowano IS wzrost ryzyka występowania zakażenia narządów płciowych (6,4% vs 1,8%, RR=3,57 [95% CI: 2,59; 4,91]).

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą leczoną empagliflozyną a grupą kontrolną w częstości występowania zakażeń dróg moczowych ogółem, powikłanych zakażeń dróg moczowych ogółem, zmniejszenia objętości płynów, epizodów hipoglikemii, cukrzycowej kwasicy ketonowej, zapalenia pęcherza moczowego, zakażenia/zapalenia nerek, incydentów zakrzepowo-zatorowych ani złamań kości.

Wyniki przeglądów systematycznych

Wyniki przeglądu systematycznego Aronow 2017 wykazały, że stosowanie EMPA istotnie statystycznie śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny (RR=0,70 [95% CI: 0,59; 0,84]) i z przyczyn sercowo-naczyniowych (RR = 0,63 [95% CI: 0,51; 0,79]) u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową i cukrzycą typu 2 w porównaniu do PLC. W grupie osób starszych oraz dorosłych z HbA1C <8,5% wykazano IS zmniejszenie ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu niezakończony zgonem) o 13% względem PLC (RR=0,77 [95% CI: 0,65; 0,91], NNT=34 [20; 97]).

W opracowaniu Jiang 2022 wykazano, że EMPA istotnie statystycznie obniża szansę wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 30% (OR = 0,70 [95% CI: 0,58; 0,85]) w porównaniu do PLC wśród pacjentów z cukrzycą typu 2.

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- wnioskowane wskazanie refundacyjne nie odpowiada w pełni populacji uwzględnionej w badaniu EMPA-REG OUTCOME. Do badania mogli być kwalifikowani pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym definiowanym poprzez wcześniejsze wystąpienie u pacjenta określonych incydentów sercowo-naczyniowych (zawału serca, niestabilnej dławicy piersiowej, choroby niedokrwiennej serca potwierdzonej w koronarografii lub testami wysiłkowymi, udaru mózgu lub choroby zarostowej tętnic obwodowych, czyli z udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego). Tym samym, badanie EMPA-REG OUTCOME spełnia kryterium bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego określonego jako potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, natomiast brak jest bezpośrednich wyników odpowiadających populacji zdefiniowanej poprzez pozostałe kryteria wskazania refundacyjnego (populacja pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą bez potwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej charakteryzująca się jedynie obecnością czynników ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej);
- brak wyników uwzględniających subpopulacje pacjentów po terapii 1 lekiem przeciwcukrzycowym, w zależności od stosowanego schematu leczenia, co ogranicza wnioskowanie;
- wyniki analizy klinicznej przedstawiono dla populacji łącznej uwzględnionej w badaniu EMPA-REG OUTCOME (łączne wyniki dla EMPA-25 i EMPA-10) oraz wyodrębnieniem dawki empagliflozyny 10 mg (ramię EMPA-10). Badanie EMPA-REG OUTCOME zaprojektowano w sposób umożliwiający z odpowiednią mocą statystyczną ocenić zakładane punkty końcowe wśród chorych leczonych empagliflozyną – bez względu na dawkowanie (analiza główna badania). Dodatkowe analizy w podgrupach EMPA-10 i EMPA-25 miały charakter eksploracyjny. W związku z tym, dane dla EMPA-10 nie były dostępne dla wszystkich punktów końcowych. Dodatkowo brak jest wyników dotyczących ściśle podgrupy chorych z HbA1c 7%-7,5%;
- brak badań porównujących empagliflozynę w terapii skojarzonej z odpowiednim dwu lub trzy lekowym komparatorem. Analizę główną w badaniu EMPA-REG OUTCOME przeprowadzono z komparatorem zbiorczym uwzględniającym różne terapie. W związku z powyższym, trudno ocenić czy stosowane schematy oraz ich dawkowanie w ramieniu placebo stanowiły optymalną, odzwierciedlającą praktykę kliniczną, terapię refundowaną w Polsce.

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 190 380 zł (3 x 63 460 zł).

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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę użyteczności kosztów w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta). Porównano stosowanie empagliflozyny (EMPA) dodanej do terapii standardowej z placebo, rozumianej jako kontynuacja dotychczasowego leczenia.

Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne (koszty zakupu produktu leczniczego Jardiance, koszty leczenia standardowego, koszty leczenia powikłań).

Uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie produktu leczniczego Jardiance w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego jest

Oszacowany ICUR wyniósł:

– z perspektywy NFZ

○ 14 087 zł/QALY

– z perspektywy wspólnej

○ 18 354 zł/QALY

Oszacowane wartości ICUR znajdują się [] progu opłacalności.

Progowa cena zbytu netto wynosi:

– z perspektywy NFZ [] 2 533,74 PLN []

- z perspektywy wspólnej [REDAKTOWANE] 1 200,53 PLN [REDAKTOWANE]

Wyniki [REDAKTOWANE]

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej produktu leczniczego Jardiance względem standardowej terapii/placebo wyniosło [REDAKTOWANE]

Obliczenia własne Agencji

Przedstawiono roczne koszty stosowania ocenianej technologii oraz pozostałych flozyn (dapagliflozyny, kanagliflozyny) na podstawie [REDAKTOWANE] oraz na cen z Obwieszczenia MZ na dzień 1 września 2023 r.

Roczne koszty stosowania EMPA w porównaniu z DAPA i KANA wynoszą:

z perspektywy płatnika

- w wariantcie uwzględniającym dane z obwieszczenia MZ na wrzesień i październik 2023 koszty są zbliżone.

z perspektywy wspólnej

- w wariantcie uwzględniającym dane z obwieszczenia MZ na wrzesień i październik 2023: EMPA (2 222,55 PLN) jest droższa od DAPA (2 168,85 PLN) i KANA (2 203,31 PLN).

Ograniczenia

W analizie jako stosowaną dawkę EMPA przyjęto 10 mg raz na dobę (koszt interwencji określono dla dawki 10 mg). Przy tym, skuteczność interwencji względem grupy kontrolnej została oszacowana na podstawie łącznych wyników badania klinicznego EMPA-REG OUTCOME uwzględniającego pacjentów przyjmujących różne dawki empagliflozyny – 10 mg i 25 mg. Wskazano na brak efektu stosowanej dawki, przy czym w ramach przedłożonej analizy nie przedstawiono uzasadnienia opartego o dodatkowe wyniki kliniczne potwierdzające równoważny efekt terapeutyczny dawek w analizowanej populacji. Nie przedstawiono również odrębnego wariantu oszacowań uwzględniającego wyłącznie efektywność dawki EMPA-10.

Struktura modelu oraz wykorzystane źródła danych nie pozwalała na modelowanie kolejnych linii leczenia, w szczególności modyfikacji (intensyfikacji) leczenia przeciwcukrzycowego w czasie. W modelu nie uwzględniono również m.in. utraty widzenia i amputacji stanowiących istotne powikłania cukrzycy oraz powikłań związanych z leczeniem (m.in. infekcji dróg moczowo-płciowych). Ponadto występuje konieczność modelowania efektów zdrowotnych, gdyż horyzont czasowy analizy był znacznie dłuższy niż przyjęty w badaniu EMPA-REG OUTCOME.

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. z 2023 r. poz. 826, 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.

Nie przedstawiono badań RCT pozwalających na porównanie wnioskowanej interwencji z refundowanymi komparatorami w rozumieniu terapii dwulekowych i trójlekowych. Badanie było zaprojektowane do oceny efektywności dodania empagliflozyny do terapii standardowej w porównaniu z placebo, rozumianej jako kontynuacja dotychczasowego leczenia. W związku z powyższym zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Urzędowa cena zbytu leku Jardiance wynikająca z art. 13 nie może być jednak wyznaczona. Należy przede wszystkim mieć na uwadze, że przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna nie zawiera porównania ze wszystkimi refundowanymi komparatorami. W związku z powyższym nie jest również jasne jaka referencja, czyli technologia o najkorzystniejszym stosunku kosztów do efektów, powinna być wykorzystana do oszacowań ceny.

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.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent).

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- 79 851 (min. 71 866; maks. 87 836) pacjentów w I roku;
- 137 989 (min. 124 190; maks. 151 775) pacjentów w II roku.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują

– z perspektywy NFZ:

- w I roku refundacji;
- w II roku refundacji;
- ok. 124,91 mln zł w I roku refundacji;
- ok. 215,86 mln zł w II roku refundacji;

– z perspektywy wspólnej:

- o [REDACTED]
- o [REDACTED] w I roku refundacji;
- o [REDACTED] w II roku refundacji;
- o [REDACTED]
- o ok. 153,76 mln zł w I roku refundacji;
- o ok. 265,71 mln zł w II roku refundacji.

Ograniczenia

Głównymi ograniczeniami analizy są niepewność dotycząca liczebności populacji docelowej, u której oceniany lek będzie stosowany. Istnieje ryzyko, że wielkość populacji może być niedoszacowana.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDACTED]

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.

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie zakładające

[REDACTED]

Oszacowane oszczędności NFZ wynikające z wdrożenia zaproponowanego rozwiązania, pozwolą na uwolnienie środków finansowych płatnika publicznego w wysokości [REDACTED]

[REDACTED]

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania (PTD 2023, ESC 2023, ADA 2023, ADS 2023, ADA/EASD 2022/2023, NICE 2015/2022)

Odnalezione wytyczne rekomendują zastosowanie u pacjentów z cukrzycą typu 2, ze stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową o podłożu miażdżycowym (ASCVD), niewydolnością serca lub u których istnieją wskaźniki wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, zastosowanie inhibitorów SGLT2 (w tym kanagliflozyny) i/lub agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) niezależnie od poziomu HbA1c.

W wytycznych ADA 2023 wskazano, że agoniści receptora GLP-1 i inhibitory SGLT2 w porównywalnym stopniu zmniejszają ryzyko wystąpienia poważnych powikłań sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym u osób z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną ASCVD.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 13 rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Jardiance w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów: 13 pozytywnych (w tym 3 pozytywne warunkowo) oraz 2 negatywne (HAS 2019: w rekomendacjach HAS zawarto zarówno pozytywne, jak i negatywne zalecenia).

Rekomendacje pozytywne dotyczyły stosowania empagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2:

- w terapii dwulekowej:
 - w połączeniu z metforminą (NICE 2016, SMC 2014: gdy SU jest przeciwwskazany lub występuje znaczne ryzyko hipoglikemii; PBAC 2014, HAS 2016);
 - z sulfonilomocznikiem (PBAC 2014; HAS 2020);
- w terapii trójlekowej:
 - z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (NICE 2016, ZIN 2014, HAS 2016, HAS 2020; CADTH 2015);
 - z metforminą i insuliną (PBAC 2015: z lub bez metforminy, HAS 2016/2020);
 - z metforminą i standardowym leczeniem (SMC 2014);
- w skojarzeniu z insuliną z innymi lekami przeciwcukrzycowymi lub bez nich (NICE 2018, SMC 2014);
- w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną, gdy wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii (NICE 2016, G-BA 2016);
- u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (NICE 2018, PTAC 2021, ZIN 2021, CADTH 2016, PTAC 2021).

Rekomendacje negatywne dotyczyły zastosowania EMPA w monoterapii oraz terapii dwulekowej w połączeniu z insuliną (HAS 2020).

Rekomendacje pozytywne warunkowo CADTH 2015 i SMC 2014 dotyczyły głównie warunku obniżenia ceny.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28 września 2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1738.2023.2.EBI), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909991138509, 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: 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, 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. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 139/2023 z dnia 4 grudnia 2023 roku w sprawie oceny leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu cukrzyca typu 2.

ZASTĘPCA PREZESA

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 139/2023 z dnia 4 grudnia 2023 roku w sprawie oceny leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu cukrzyca typu 2;
2. Raport nr OT.423.0.22.2023 „Wniosek o objęcie refundacją 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: 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, otyłości”. Data ukończenia: 23 listopada 2023 r.