



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku 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)**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4350.6.2017

Data ukończenia: 21 kwietnia 2017 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., Astra Zeneca AB).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., Astra Zeneca AB o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., Astra Zeneca AB.

Wykaz wybranych skrótów

AACE/ACE	the American Association of Clinical Endocrinologists
ACE	American College Of Endocrinology
ADA	American Diabetes Association
ADS	Australian Diabetes Society
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AKL	analiza kliniczna
ALP	aminotransferaza alaninowa
ALT	aminotransferaza alaninowa
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AST	aminotransferaza alaninowa
ATC	(klasyfikacja) anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AW	analiza wrażliwości
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. budget impact analysis)
CABG	pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. <i>coronary artery bypass graft</i>)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CEA	Analiza kosztów-użyteczności
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CTR	Clinical Trial Report
CUA	analiza kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis)
CVZ	College Voor Zorgverzekeringen, Holandia
CZN	cena zbytu netto
DACEHTA	Danish Centre for Health Technology Assessment, Dania
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. Defined Daily Dose)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DH	Department of Health
DKMA	Danish Medicines Agency
DPP-4	Inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
eGFR	współczynnik filtracji kłębuszkowej
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)

EMPA	empagliflozyna
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GIN	Guidelines International Network
GLP-1	analogi glukagonopodobnego petydu-1
GMMMG	Great Manchester Medicines Management Group
GR	Gezondheidsraad, Holandia
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	hemoglobina glikowana
HDL-C	Lipoproteina wysokiej gęstości
HR	współczynnik hazardu (ang. hazard ratio)
HSAC	Health Services Assessment Collaboration, Nowa Zelandia
HTA	ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio)
IECS	Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy, Argentyna
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
INAMI	Institut national d'assurance maladie-invalidité, Belgia
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat analysis)
KCE	Belgian Health Care Knowledge Centre
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDL-C	lipoproteina niskiej gęstości
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
MCAD	wielonaczyniowa choroba wieńcowa
MD	różnica średnich
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology
mITT	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem i innymi kryteriami ograniczającymi liczebność (ang. modified intention-to-treat)
MSAC	Medical Services Advisory Committee Australia
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	National Guideline Clearinghouse (USA)
NHMRC	National Health and Medical Research Council (Australia)
NHS	National Health Service
NIHR	National Institute for Health Research
NHSC	National Horizon Scanning Centre
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	ang. <i>number needed to harm</i>
NNT	ang. <i>number needed to treat</i>

NSTEMI	zawał serca bez uniesienia odcinka ST
NZGG	New Zealand Guidelines Group
OAD	Doustne leki przeciwcukrzycowe
PAD	Miażdżyca zarostowa tętnic kończyn dolnych (ang. <i>peripheral arterial disease</i>)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Australia
PCAI	przezskórna interwencja wieńcowa
PDD	najczęściej stosowana dobową dawką leku (ang. <i>prescribed daily dose</i>)
PKB	produkt krajowy brutto
PO	Poziom odpłatności
PLC	placebo
PPAR-γ	Receptory aktywowane przez proliferatory peroksydomów
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, Nowa Zelandia
PTCA	angioplastyka naczyń wieńcowych serca (ang. <i>percutaneous transluminal coronary angioplasty</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
RAA	układ renina–angiotensyna–aldosteron
RACPG	The Royal Australian College of General Practitioners
RCT	Randomizowane badanie kliniczne
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RD	różnica ryzyk (ang. <i>risk difference</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka
SMC	Scottish Medicines Consortium
STEMI	zawał serca z uniesieniem odcinka ST
SVCAD	jednonaczyniowa choroba wieńcowa
TVL	Dental and Pharmaceutical Benefits Agency in Sweden
UA	niestabilna dławica piersiowa

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Technologia wnioskowana	12
3.1.1. Informacje podstawowe	12
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	12
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	26
3.5. Refundowane technologie medyczne	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	28
4. Ocena analizy klinicznej	29
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	31
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy we wnioskowanym wskazaniu	31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.4. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	36
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	39
4.2. Analizy skuteczności i bezpieczeństwa	39
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	39
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	40

4.2.1.2.	Wyniki analizy bezpieczeństwa	42
4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	44
4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	44
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	44
4.3.	Komentarz Agencji	46
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	47
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	47
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	47
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	49
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	51
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej.....	51
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	52
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	52
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	54
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	55
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	55
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	56
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	56
5.4.	Komentarz Agencji	57
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	59
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	59
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	59
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	64
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	65
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	66
6.4.	Komentarz Agencji	67
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	67
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	69
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	70
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	74
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	76
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	76
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	76

12. Kluczowe informacje i wnioski	78
13. Źródła.....	81
14. Załączniki.....	84
Aneks 1. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	85

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 7.02.2017 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.90.2017.2.RM

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- Jardiance (empagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 28 tabletek, kod EAN 5909991138509,

Wnioskowane wskazanie:

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)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Proponowana cena zbytu netto:

- Jardiance (empagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 28 tabletek, kod EAN 5909991138509 – PLN

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na system ochrony zdrowia i analiza racjonalizacyjna

Podmiot odpowiedzialny:

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Renem
Niemcy

Wnioskodawca:

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
ul. Franciszka Klimczaka 1
02-797 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 7.02.2017 r., znak PLR.4600.90.2017.2.RM (data wpływu do AOTMiT 8.02.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- **Jardiance (empagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 28 tabletek, kod EAN 5909991138509.**

Pismem z dnia 9.03.2017 r., znak: OT.4350.6.2017.AKJ.2, AOTMiT wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 5.04.2017 r.

Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w kolejnym rozdziale.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny, z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, ██████████, ██████████, ██████████, ██████████, ██████████, Kraków, 2017;
- Analiza kliniczna. Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny, z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, ██████████, ██████████, ██████████, ██████████, ██████████, ██████████, ██████████, Kraków, 2017;
- Analiza ekonomiczna. Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny, z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, ██████████, ██████████, ██████████, ██████████, ██████████, ██████████, ██████████, Kraków, 2017;
- Analiza wpływu na budżet i analiza racjonalizacyjna. Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny, z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, ██████████, ██████████, ██████████, ██████████, ██████████, ██████████, ██████████, Kraków, 2017;

Zostały także zweryfikowane materiały wnioskodawcy przekazane wraz z uzupełnieniami wynikającymi z niespełnienia wymagań minimalnych:

- Analiza ekonomiczna. Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny, z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, wersja 1.0, ██████████, ██████████, ██████████, ██████████, ██████████, ██████████, ██████████, Kraków, 2017;
- Analiza wpływu na budżet i analiza racjonalizacyjna. Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny, z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, wersja 1.0, ██████████, ██████████, ██████████, ██████████, ██████████, ██████████, ██████████, 2017;

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Tabela 1. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z komentarzem

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne,	Tak	Wyjaśniono.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzących ze strony internetowej Europejskiej Agencji Leków (§ 4 ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia).		
2Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera opisu procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów (§ 4 ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia). Nie wyjaśniono z jakiej przyczyny z analizy wykluczono doniesienia konferencyjne, pomimo iż w kryteriach włączenia do analizy były one wymienione	Tak	Uzupełniono.
W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3, analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o którym mowa w pkt 2 (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia), tj. w ramach analizy klinicznej nie wykazano wyższości analizowanej interwencji stosowanej w terapii skojarzonej nad technologią medyczną stanowiącą refundowany komparator. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi pacjenci mogą przyjmować maksymalnie trzy leki hipoglikemizujące. Istnieje ryzyko, iż w badaniu EMPA-REG pacjenci w ramieniu otrzymującym placebo nie stosowali terapii trójlekowej. Przyjmowanie placebo w miejsce terapii jednym lekiem sprawia, iż stosowana u niektórych pacjentów terapia mogła nie być optymalna. W związku z faktem, iż zgodnie z wytycznymi w warunkach praktyki klinicznej pacjenci w kolejnych liniach leczenia otrzymują terapię maksymalnie trójlekową, terapia taka również powinna stanowić komparator dla ocenianej interwencji.	Tak	Wyjaśniono.
W analizie wrażliwości nie testowano dopasowania danych empirycznych pochodzących z badania EMPA-REG OUTCOME, do innych niż wybrane modeli parametrycznych. Tym samym należy uznać, iż nie jest spełniony wymóg, o którym mowa w § 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia, tj. analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5.	Tak	Wyjaśniono.
Dokument elektroniczny analizy ekonomicznej nie daje możliwości powtórzenia wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia). W modelu nie ma możliwości powtórzenia obliczeń, na podstawie których oszacowano wartości dla współczynników regresji parametrycznych modeli ryzyka zdarzeń klinicznych. Zgodnie z informacją znajdującą się w analizie parametry rozkładów estymowano z wykorzystaniem procedury LIFE-REG w programie SAS, natomiast wieloczynnikowe, zależne od czasu parametryczne modele regresji (model przeżycia proporcjonalnego hazardu) skonstruowano z wykorzystaniem pakietu statystycznego R. Powyższe wersje elektroniczne obliczeń nie zostały udostępnione	NIE	Nie uzupełniono.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Jardiance (empagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 28 tabletek, kod EAN 5909991138509
Kod ATC	A10BK03
Substancja czynna	Empagliflozyna
Wnioskowane wskazanie	Leczenie pacjentów stosujących leki hipoglukemizujące 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).
Dawkowanie	Zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg empagliflozyny raz na dobę, zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. W przypadku pacjentów tolerujących taką dawkę, u których wartość eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² i którzy wymagają ściślejszej kontroli glikemii, dawkę można zwiększyć do 25 mg raz na dobę. Maksymalna dawka dobową wynosi 25 mg. Podczas stosowania empagliflozyny w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub z insuliną, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii, konieczne może być zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny.
Droga podania	Podanie doustne. Produkt Jardiance można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), odpowiadającego za resorpcję zwrotną glukozy z przesączu kłębuszkowego do krwiobiegu. Poprawa kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 w przypadku stosowania empagliflozyny, polega na wydalaniu nadmiaru glukozy z moczem. Ponadto rozpoczęcie leczenia empagliflozyną powoduje zwiększone wydalanie sodu, co prowadzi do diurezy osmotycznej i zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej. Mechanizm działania empagliflozyny jest niezależny od czynności komórek beta i działania insuliny, w związku z czym wiąże się z małym ryzykiem hipoglikemii.

[Źródło: ChPL Jardiance (ostatnia aktualizacja styczeń 2017 r.)]

Do obrotu dopuszczona została również druga prezentacja produktu Jardiance, zawierająca empagliflozynę w dawce 25 mg, która nie stanowi przedmiotu niniejszego raportu.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	22.05.2014 r. (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z dietą i aktywnością fizyczną: <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, kiedy nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji, • w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Ten produkt leczniczy podlega dodatkowemu monitorowaniu.

[Źródło: ChPL Jardiance (ostatnia aktualizacja styczeń 2017 r.)]

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Jardiance we wnioskowanym wskazaniu nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

W 2013 i 2015 r. ocenie podlegał lek Forxiga również zawierający substancję czynną z grupy SGLT-2.

Pierwszy wniosek dotyczył stosowania leku u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji nie rekomendowali finansowania leku. Jako uzasadnienie podano, iż pomimo wykazania istotnych statystycznie różnic na korzyść terapii dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika i metforminy w odniesieniu do większości punktów końcowych (HbA1c, hipoglikemia), to przedmiotowa terapia jest znacznie bardziej kosztowna niż w przypadku aktualnej praktyki klinicznej, a profil bezpieczeństwa nie został jeszcze dokładnie poznany (zaobserwowano, że znamienne większe ryzyko w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą w odniesieniu do glipizydu i metforminy występuje w okresie 52 tygodni zarówno dla zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg płciowych, jak i moczowych). Zwrócono również uwagę, iż w badaniach postmarketingowych sprawdzany jest potencjalny wzrost ryzyka nowotworów piersi, pęcherza moczowego i prostaty.

[Źródło: Stanowisko RP nr 176/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r., Rekomendacja nr 110/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych]

W 2015 r. lek był oceniany we wskazaniu: Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat:

1. w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 30 kg/m²;
2. w skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 30 kg/m².

Stanowisko Rady Przejrzystości i rekomendacja Prezesa AOTMiT w zakresie finansowania powyżej technologii były negatywne. Jako uzasadnienie wskazano, iż w badaniach nie wykazano skuteczności dapagliflozyny w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych (śmiertelności, występowania powikłań sercowo-naczyniowych). Natomiast lek ten cechował się ograniczoną skutecznością w odniesieniu do poziomu hemoglobiny glikowanej, poziomu glikemii i zmiany masy ciała pacjentów. Skuteczność w zakresie powyższych punktów końcowych nie uzasadniała wysokości prognozowanego wpływu na budżet płatnika publicznego. W stanowisku Rady wskazano również, iż stosowanie leku wiąże się z istotnym ryzykiem występowania zakażeń dróg moczowo-płciowych.

[Źródło: Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r., Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych.]

W 2014 r. ocenie podlegał natomiast inny produkt leczniczy należący do grupy SGLT2 – Invokana (kanagliflozyna) we wskazaniach: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanagliflozyna może być zastosowana:

1. w dwulekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 35 kg/m²;
2. w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 35 kg/m².

Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji nie rekomendowali objęcia refundacją powyższego produktu leczniczego, ze względu na niemniejszą skuteczność kanagliflozyny w porównaniu z komparatorami w wysokiej jakości badaniach klinicznych. Ponadto żadne z analizowanych badań nie obejmowało pacjentów z BMI ≥ 35 kg/m², natomiast tylko w dwóch badaniach istniała możliwość wyodrębnienia subpopulacji z poziomem HbA1c $\geq 8\%$. Ponadto podkreślono, iż stosowanie kanagliflozyny obarczone jest ryzykiem występowania

3.2. Problem zdrowotny

Cukrzyca typu 2

Definicja

Cukrzyca jest grupą chorób metabolicznych, których charakterystyczną cechą kliniczną jest podwyższony poziom glukozy we krwi wynikający z defektu wydzielania lub działania insuliny. Cukrzyca typu 2 (ICD-10 E11 – cukrzyca insulinoniezależna) charakteryzuje się brakiem działania insuliny oraz brakiem jej dostatecznego kompensacyjnego wydzielania.

Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się wieloletnim podwyższonym poziomem glukozy we krwi przed wystąpieniem objawów klinicznych choroby, co odróżnia ją od cukrzycy typu 1.

[Źródło: OT.4350.13.2016]

Epidemiologia

W przypadku cukrzycy typu 2 chorobowość w Polsce wynosi 1,6-4,7%, średnio 3,5% (wg WHO), natomiast na świecie waha się od 1% (Chiny) do > 50% (Indianie Pima, niektóre plemiona mikronezyjskie). Roczna zapadalność w Polsce szacuje się na ok. 200/100 000 osób. Wiek zachorowania wynosi na ogół > 30 r.ż. Zapadalność wzrasta wraz z wiekiem do 70. r.ż., natomiast powyżej tego wieku maleje. Umieralność w Polsce wynosi ok. 15/ 100 000 osób, natomiast w populacji > 75. r.ż. wzrasta nawet do 120/100 000 osób. 70% zgonów jest efektem powikłań sercowo-naczyniowych.

[Źródło: Szczeklik 2016a]

Etiologia i Patogeneza

W rozwoju cukrzycy typu 2 najważniejszą rolę odgrywają dwie składowe: interakcja między uwarunkowaniami genetycznymi i czynnikami środowiskowymi oraz upośledzone wydzielanie insuliny z towarzyszącą obwodową insulinopornością. Do najistotniejszych czynników środowiskowych należą: otyłość brzuszna, mała aktywność fizyczna oraz towarzyszące czynniki ryzyka.

[Źródło: Szczeklik 2016a]

Diagnostyka

Wg najnowszych zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2016) badanie w kierunku cukrzycy należy przeprowadzić raz w ciągu 3 lat u każdej osoby < 45. r.ż. Niezależnie od wieku badanie to wykonuje się co roku u osób z grup ryzyka, wśród których wyróżnia się: osoby z nadwagą i otyłością, z cukrzycą występującą w rodzinie, mało aktywne fizycznie, z grupy środowiskowej/etnicznej o większym narażeniu na cukrzycę, u których w poprzednim badaniu stwierdzono stan przedcukrzycowy, kobiety z przebytą cukrzycą ciążową, kobiety, które urodziły dziecko o masie ciała > 4 kg, osoby z nadciśnieniem tętniczym, z dyslipidemią, kobiety z zespołem policystycznych jajników oraz osoby z chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Algorytm rozpoznawania cukrzycy rozróżnia postępowanie diagnostyczne w zależności od obecności objawów hiperglikemii (zmniejszenie masy ciała, wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie i wzmożona senność, zmiany ropne na skórze, stany zapalne narządów moczowo-płciowych). Jeżeli objawy występują, należy oznaczyć glikemię o dowolnej porze dnia, w przypadku ich braku badanie należy wykonać na czczo.

Kryteria rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej:

- glikemia przygodna (oznaczona w próbce krwi pobranej o dowolnej porze dnia, niezależnie od pory ostatnio spożytego posiłku) – jeżeli występują objawy hiperglikemii, cukrzycę rozpoznaje się przy wartości ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l);
- glikemia na czczo (oznaczona w próbce krwi pobranej 8 – 14 godz. od ostatniego posiłku) dla stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej:
 - prawidłowa glikemia na czczo: 70 – 99 mg/dl (3,9 – 5,5 mmol/l),
 - nieprawidłowa glikemia na czczo: 100 – 125 mg/dl (5,6 – 6,9 mmol/l),
 - cukrzyca (rozpoznawana w przypadku dwukrotnego potwierdzenia zaburzeń): ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l);
- glikemia w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT) wg WHO:

- o prawidłowa tolerancja glukozy: < 140 mg/dl (7,8 mmol/l),
- o nieprawidłowa tolerancja glukozy: 140 – 199 mg/dl (7,8 – 11,1 mmol/l),
- o cukrzyca: ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

[Źródło: Szczekliak 2016a, PTD 2016]

Obraz kliniczny

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, spadek masy ciała, zwiększone oddawanie moczu oraz nadmierne pragnienie. Początkowym objawem może być także utrata ostrości wzroku, bóle nóg oraz świąd skóry, często umiejscowiony w okolicy zewnętrznych narządów moczowo-płciowych. Mogą także wystąpić ropne zakażenia skóry lub zakażenia układu moczowo-płciowego. U osób bez objawów klinicznych, jednak z czynnikami ryzyka cukrzycy wskazana jest diagnostyka w kierunku cukrzycy typu 2.

[Źródło: Szczekliak 2016a, AOTM-OT-4350-27/2014]

Przebieg naturalny

Cukrzycę typu 2 charakteryzuje dynamiczny przebieg: od insulinooporności, poprzez kompensacyjną hiperinsulinemię, do wyczerpania możliwości wydzielniczych komórek β. Długo utrzymująca się hieprinsulinemia sprzyja postępowi miażdżycy, natomiast wyczerpanie rezerw komórek β w zakresie wydzielania insuliny jest przyczyną nieskuteczności doustnych leków przeciwcukrzycowych i konieczności rozpoczęcia terapii insuliną.

[Źródło: Szczekliak 2016a]

Rokowanie

Najważniejszym czynnikiem rokowniczym są powikłania sercowo-naczyniowe. Mimo istotnej roli cukrzycy w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, w przypadku ich wystąpienia leczenie hipoglikemizujące nie przynosi takich efektów, jak leczenie nadciśnienia tętniczego. Z tego względu, podkreśla się znaczenie szybkiego rozpoznawania stanu przedcukrzycowego oraz profilaktyki cukrzycy. Wykazano jednak, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie cukrzycy wpływa na mniejsze ryzyko zawału serca i zgonu. Ponadto leczenie hipoglikemizujące istotnie zmniejsza ryzyko nefropatii, nawet u osób z zaawansowaną chorobą sercowo-naczyniową.

[Źródło: Szczekliak 2016a]

Leczenie i cele leczenia

Leczenie cukrzycy jest kompleksowe i wymaga zastosowania leczenia farmakologicznego i niefarmakologicznego polegającego na zmianie stylu życia obejmującej m.in. zdrową dietę i aktywność fizyczną. Przy określaniu celów terapeutycznych obowiązuje zasada indywidualizacji. Dla każdego pacjenta należy uwzględnić jego postawę, spodziewane zaangażowanie w leczenie, stopień ryzyka wystąpienia hipoglikemii, czas trwania cukrzycy, oczekiwaną długość życia, występowanie poważnych powikłań naczyniowych cukrzycy i istotnych chorób towarzyszących, stopień edukacji pacjenta oraz relacje korzyści i ryzyka uzyskania określonych wartości docelowych terapii.

Podczas leczenia dąży się do uzyskania wartości docelowych w zakresie glikemii (HbA1c ≤7%), ciśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe <140 mm Hg, rozkurczowe <90 mm Hg), lipidogramu (stężenie cholesterolu całkowitego <175 mg/dl, stężenie cholesterolu frakcji LDL <70 mg/dl) i masy ciała. U osób w starszym wieku i w przypadku występowania schorzeń towarzyszących, jeżeli prognoza przeżycia nie osiąga 10 lat, należy złagodzić kryteria wyrównania do stopnia, który nie pogorszy jakości życia pacjenta.

Leczenie farmakologiczne cukrzycy typu 2 obejmuje:

- Doustne leki przeciwcukrzycowe (OAD) stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami doustnymi o odmiennym mechanizmie działania, analogiem GLP-1 lub z insuliną. Do doustnych leków przeciwcukrzycowych zalicza się następujące grupy leków:
 - o leki hipoglikemizujące:
 - pochodne sulfonilomocznika (PSM/SUL) – gliklazyd, glikwidon, glimepiryd, glipizyd, gliburyd,
 - pochodne meglitynidu (glinidy) – repaglinid, nateglinid,
 - o leki antyhiperglikemiczne:
 - pochodne biguanidu – metformina,
 - leki hamujące α-glukozydazę – akarboza,

- inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4) zwane gliptynami, należące do grupy leków działających na układ inkretynowy (tzw. inkretyn) – sitagliptyna, linagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna. Do grupy inkretyn należą także agoniści GLP-1 – eksenatyd, liraglutyd, liksysenatyd,
 - tiazolidynodiony (TZD) zwane glitazonami, które są agonistami receptorów jądrowych PPAR- γ – pioglitazon, rozyglitazon,
 - leki blokujące kotransporter sodowo-glukozowy 2 (SGLT2), odpowiedzialny za wychwyt glukozy z moczu pierwotnego, tzw. flozyny – kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna,
- Insulinoterapię insulinami ludzkimi i ich analogami (krótkodziałające, o pośrednim czasie działania – NPH oraz długodziałające) oraz mieszkankami insulin ludzkich i analogowych.

[Źródło: OT.4350.13.2016]

Choroby układu sercowo-naczyniowego

Cukrzyca typu 2 jest związana z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym: znacznie przyspiesza rozwój miażdżycy, stanowi jej niezależny czynnik ryzyka. Istotną rolę w mechanizmie rozwoju miażdżycy towarzyszącej cukrzycy odgrywają insulinooporność oraz dyslipidemia aterogenna, w skład której wchodzi: hipertriglicydemia, niskie stężenie HDL-C, obecność małych, gęstych cząsteczek HDL-C i LDL-C.

Ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego w przypadku chorych na cukrzycę jest blisko 3-krotnie wyższe niż u osób bez cukrzycy.

[Źródło: Szczeklik 2016b]

• Zawał serca

Zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) – ostry zespół wieńcowy doprowadzający do martwicy mięśnia sercowego przejawiającej się wzrostem stężenia markerów martwicy (troponin sercowych) we krwi, bez świeżego uniesienia odcinka ST w EKG.

Zawał serca z uniesieniem ST (STEMI) – zespół kliniczny spowodowany zwykle ustaniem przepływu przez tętnicę wieńcową wskutek jej zamknięcia, doprowadzający do martwicy mięśnia sercowego przejawiającej się wzrostem stężenia jej markerów we krwi i przetrwałym uniesieniem odcinka ST w EKG.

[Źródło: AOTM-OT-4350-10/2014]

• Niestabilna dławica piersiowa

Niestabilna dławica piersiowa stanowi jedną z możliwych manifestacji klinicznych choroby niedokrwiennej serca, a dokładnie ostrego zespołu wieńcowego. Najczęściej objawia się bólem w klatce piersiowej lub dusznością. Niestabilna dławica piersiowa dotyczy pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, u których nie doszło do wzrostu aktywności lub stężenia markerów martwicy. Przyczyną jest niedokrwienie mięśnia sercowego powstałe w wyniku wysiłku fizycznego, stresu lub innej przyczyny. Do rozwoju niestabilnej dławicy piersiowej dochodzi w wyniku niedostatecznej podaży tlenu w stosunku do zapotrzebowania mięśnia sercowego.

[Źródło: Szczeklik 2016b, Pruszczyk 2009]

• Choroba niedokrwienne serca

Choroba niedokrwienne serca, to ogólne pojęcie obejmujące wszystkie stany niedokrwienia mięśnia sercowego. Choroba wieńcowa, to stan niedokrwienia mięśnia sercowego wywołany zmianami w tętnicach wieńcowych. Pojęcie to obejmuje zarówno ostre, jak i stabilne zespoły wieńcowe. Wśród stabilnych zespołów wieńcowych wyróżnia się dławicę piersiową stabilną, dławicę mikronaczyniową, dławicę związaną z mostkami mięśniowymi nad tętnicami wieńcowymi, dławicę Prinzmetalą. Do ostrych zespołów wieńcowych zalicza się niestabilną dławicę piersiową, zawał serca bez uniesienia odcinka ST, zawał serca z uniesieniem odcinka ST, zawał serca nieokreślony oraz nagły zgon sercowy.

[Źródło: Szczeklik 2016b]

• Udar mózgu

Udar mózgu, zgodnie z definicją WHO, to nagłe wystąpienie ogniskowych lub uogólnionych zaburzeń czynności mózgu, o czasie trwania dłuższym niż 24 godz., których przyczyny mają podłoże naczyniowe i są związane z mózgowym przepływem krwi. W przypadku objawów trwających krócej niż 24 godz., udar rozpoznaje się, jeżeli ognisko niedokrwienne zostało udokumentowane jednoznacznie za pomocą badań neuroobrazowych. Ze względu na patomechanizm wyróżniamy udar niedokrwienno, udar spowodowany krwawieniem wewnątrzczaszkowym, udar żylny. Objawy choroby zależą od umiejscowienia zmian.

[Źródło: Szczeklik 2016b]

• Choroba zarostowa tętnic obwodowych

Miażdżyca zarostowa tętnic kończyn dolnych (PAD – ang. *peripheral arterial disease*) jest chorobą, w przebiegu której dochodzi do niedrożności lub zwężenia naczyń tętniczych w obszarze od podnerkowego odcinka aorty do tętnic stóp, co powoduje niedokrwienie kończyn dolnych. Jednym z objawów PAD jest chromanie przestankowe, czyli silny ból mięśni kończyn dolnych podczas marszu, który ustępuje po odpoczynku i powraca przy próbie kontynuacji ruchu.

[Źródło: Szczeklik 2016b, Pruszczyk 2009]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych o przedstawienie oszacowań własnych lub dostępnych danych w zakresie liczby osób w Polsce z wnioskowanym wskazaniem, liczby nowych zachorowań w ciągu roku oraz odsetka osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją.

Jednocześnie zwrócono się z prośbą do NFZ o przekazanie danych dotyczących pacjentów z rozpoznaniem E11 (cukrzyca insulinoniezależna) jako głównym i współistniejącym według ICD-10, u których jednocześnie występowało przynajmniej jedno z następujących rozpoznań z zakresu chorób układu krążenia: I20.0, I21, I22, I24, I25, I63, I64, I70.2, I70.8, I73.1, I73.91 z uwzględnieniem ich podkodów, przyjmujących leki oznaczone następującymi kodami ATC: A10BF01 (akarboza), A10BB09 (gliklazyd), A10BB12 (glimepiryd), A10BB07 (glipizyd), A10BA02 (metformina), z wyłączeniem tych chorych, którzy stosują insuliny. Wymienione kody ICD-10 obejmują wskazania zgodne z podanymi we wniosku rejestracyjnym, w tym jako choroby zarostowe tętnic obwodowych przyjęto: miażdżyca tętnic kończyn, miażdżyca innych tętnic, zakrzepowo-zarostowe zapalenie naczyń (ch. Buergera), chromanie przestankowe.

Szczegółowe opinie ekspertów przedstawiono w **Błąd! Nieprawidłowy odsyłacz do zakładki: wskazuje na nią samą..**

Tabela 6. Opinie ekspertów klinicznych dot. liczebności populacji wnioskowanej

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Liczba lub odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Bandurska-Stankiewicz Konsultant wojewódzki w dziedzinie diabetologii Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie	<i>Woj. warmińsko-mazurskie – 4,6% populacji wg NFZ oddział w Olsztynie</i>	Brak odpowiedzi	Brak odpowiedzi

W poniższej tabeli przedstawiono dane przekazane przez NFZ dotyczące liczby pacjentów z opisaną wyżej charakterystyką. Nie zidentyfikowano w tej grupie osób z rozpoznaną niewydolnością nerek lub leczonych dializami (kody ICD-10: N18, N19 oraz ICD-9: 39.95, 54.98), co zgodnie z ChPL Jardiance stanowi przeciwwskazanie do stosowania wnioskowanej interwencji. Ponieważ poniższe dane nie uwzględniają kryterium kontroli glikemii, szacowanie liczebności populacji na ich podstawie byłoby obarczone dużą niepewnością, dlatego analitycy Agencji odstąpili od obliczeń własnych w tym zakresie.

Tabela 7 Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie danych NFZ

Rok	Liczba pacjentów
2013	169 867

Rok	Liczba pacjentów
2014	183 474
2015	193 893
2016	199 807

Komentarz analityków Agencji dot. liczebności populacji wnioskowanej

Dane otrzymane od eksperta nie pozwalają na oszacowanie populacji docelowej. Natomiast na podstawie danych NFZ nie można wyodrębnić populacji z brakiem kontroli glikemii. Jednak wg analityków Agencji, ze względu na wnioskowany sposób refundacji leku Jardiance – jako leku dostępnego w aptece na receptę, istnieje ryzyko niekontrolowanego zużycia tego leku przez pacjentów niespełniających wszystkich kryteriów refundacji dla wnioskowanego leku, ze względu na brak mechanizmów umożliwiających szczegółową kontrolę wystawiania recept przez NFZ. Chociaż jest to hipotetyczny scenariusz, analitycy Agencji uważają, że należy rozważyć jego wpływ na wyniki analizy.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Dnia 11 kwietnia 2017 roku przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- GIN (ang. Guidelines International Network) – Niemcy,
- NICE (ang. National Institute for Health and care Excellence) – Anglia i Walia,
- NHMRC (ang. National Health and Medical Research Council) – Australia,
- Prescrire International – Francja,
- KCE (ang. Belgian Health Care Knowledge Centre) – Belgia,
- NGC (ang. National Guideline Clearinghouse) przy AHRQ (ang. Agency for Healthcare Research and Quality) – USA,
- NZGG (ang. New Zealand Guidelines Group) – Nowa Zelandia,
- SIGN (ang. Scottish Intercollegiate Guidelines Network) – Szkocja,
- Baza Trip (ang. Turning Research Into Practice),
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących leczenia cukrzycy typu 2, które zostały opublikowane po dopuszczeniu empagliflozyny do obrotu na terenie Unii Europejskiej: polskie wytyczne PTD 2016, wytyczne dwóch amerykańskich organizacji z 2017 r. ADA i AACE/ACE, wytyczne dwóch australijskich organizacji ADS i RACPG z 2016 r. oraz 1 wytyczne brytyjskie NICE z 2016 r.

W 4 rekomendacjach, oprócz brytyjskich NICE 2015 i wytycznych amerykańskich ADA 2017, SGLT2 wymieniane są jako opcja możliwa do zastosowania w monoterapii w przypadku braku możliwości zastosowania metforminy. Wszystkie rekomendacje wskazują, iż inhibitory SGLT2 mogą być stosowane jako element dwu- i trójlekowej terapii.

Cztery rekomendacje (australijskie i amerykańskie) wskazują na korzystny efekt stosowania empagliflozyny w chorobach sercowo-naczyniowych. W wytycznych AACE/ACE 2017 wskazano na potencjalnie korzystny efekt empagliflozyny w zastoinowej niewydolności serca. Wytyczne ADA 2017 wskazują natomiast, iż stosowanie empagliflozyny można rozważyć u pacjentów z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego, ze względu na udowodnione działanie redukujące śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Brytyjskie wytyczne NICE 2016 wymieniają empagliflozynę jako opcję terapeutyczną w I linii u pacjentów z przeciwwskazaniem do stosowania sulfonilomocznika, lub gdy u pacjenta występuje znaczące ryzyko hipoglikemii, jednak nie wskazują na korzyści związane ze stosowaniem leku u pacjentów z ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTD, 2016 (Polska)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą leczenia cukrzycy, w tym pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz chorych na cukrzycę z towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca, ostrym zespołem wieńcowym i udarem mózgu.</p> <p>Wytyczne zwracają uwagę na indywidualizację celów i intensyfikacji terapii. Zwłaszcza w przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2 przed wyborem interwencji, zaleca się ocenę szeregu czynników, w tym choroby układu krążenia.</p> <p><u>Leczenie cukrzycy typu 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Etap I: modyfikacja stylu życia i monoterapia metforminą. W przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania można zastosować: poch. sulfonylomocznika lub inhibitory DPP-4, lub inhibitory SGLT-2, lub agonisty PPAR-γ (pioglitazon). W takim przypadku inhibitory DPP-4 i SGLT-2 powinny być preferowane u osób z nasiloną otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń. Agonisty PPAR-γ nie należy stosować u osób z niewydolnością serca. • Etap II: modyfikacja stylu życia i skojarzona terapia doustna: <ul style="list-style-type: none"> – dołączenie do metforminy poch. sulfonylomocznika lub inhibitora DPP-4, lub agonisty receptora GLP-1, lub inhibitora SGLT-2 lub agonisty PPAR-γ – terapia trójlekowa – dołączenie do metforminy dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: poch. sulfonylomocznika, inhibitory α-glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agonisty receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2, agonisty PPAR-γ. • Etap III: modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta z ewentualną kontynuacją metforminy. • Etap IV: modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją metforminy. W przypadkach, gdy wymienione środki zastosowane łącznie nie są wystarczające do uzyskania wyrównania metabolicznego wskazane jest stosowanie w modelu terapeutycznym leku inkretynowego lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR-γ. • Możliwe jest bezpośrednie przejście z etapu I do III. <p><u>Leczenie pacjentów z cukrzycą i chorobą niedokrwienną serca:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Modyfikacja stylu życia, leczenie hipoglikemizujące, normalizacja ciśnienia tętniczego, leczenie zaburzeń lipidowych, leczenie przeciwplatekcyjne – kwas acetylosalicylowy lub w przypadku przeciwwskazań prasugrel lub tikagrelor, a gdy ich zastosowanie jest niemożliwe – kłopidogrel. U pacjentów po przeszłokrwotocznej interwencji wieńcowej zaleca się okresową podwójną terapię przeciwplatekową: kwas acetylosalicylowy + kłopidogrel. Ponadto zaleca się stosowanie β-adrenolityków (kardioselektywnych lub wielofunkcyjnych – blokujących receptory α₁ i β₁) oraz leki blokujące układ RAA (inhibitory ACE). <p><u>Leczenie pacjentów z cukrzycą po przebyłym ostrym zespole wieńcowym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli nie istnieją przeciwwskazania, należy wdrożyć metforminę. • U chorych na cukrzycę typu 2, u których uzyskano dobre wyrównanie metaboliczne w dniu wypisania ze szpitala, przy dobowym zapotrzebowaniu na insulinę nieprzekraczającym 30 j., można powrócić do terapii hipoglikemizującej stosowanej przed wystąpieniem ostrego zespołu wieńcowego. U chorych z otyłością lub nadwagą, u których cukrzycę rozpoznano w trakcie hospitalizacji i uzyskano dobre wyrównanie metaboliczne w dniu wypisania ze szpitala, przy dobowym zapotrzebowaniu na insulinę nieprzekraczającym 30 j., można prowadzić terapię doustną metforminą z ewentualnym skojarzeniem z innymi lekami. W przypadku, gdy nie udaje się uzyskać dobrego wyrównania metabolicznego cukrzycy lub dobowe zapotrzebowanie na insulinę przekracza 30 j., należy kontynuować insulinoterapię. <p><u>Pacjenci z cukrzycą i ostrym udarem mózgu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku glikemii ≥ 180 mg/dl (10 mmol/l) należy wdrożyć insulinoterapię. Insulina powinna być podawana dożylnie w 0,9% roztworze NaCl za pomocą pompy strzykawkowej, pod ścisłą kontrolą glikemii. W chwili, gdy stan chorego ulega poprawie i zaczyna spożywać posiłki, należy wlew dożylny zastąpić podaniem podskórnym. <p>Wytyczne przewidują możliwość stosowania inhibitorów SGLT-2 w skojarzeniu z insuliną w przypadku współistnienia otyłości.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p> <p><i>Konflikt interesów: poszczególni autorzy zgłosili konflikt interesów</i></p>
<p>AACE/ACE, 2017 USA</p>	<p>Rekomendacje dotyczą postępowania w cukrzycy typu 2</p> <p>Rekomendacje podkreślają rolę zmiany stylu życia w terapii cukrzycy typu 2, ale wskazują, że zmiany te nie powinny wpływać na opóźnienie włączenia farmakoterapii. Docelowe wartości</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>stężenia HbA1c powinny być wyznaczane w sposób zindywidualizowany, uwzględniający wiele czynników, w tym choroby współistniejące. Również dobór leczenia powinien opierać się na indywidualnej analizie charakterystyki pacjenta i właściwości poszczególnych interwencji.</p> <p>Postępowanie w cukrzycy typu 2 (kolejność występowania leków odpowiada sile zaleceń):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etap I (HbA1c < 7,5%): monoterapia jednym z następujących leków: metformina, agonista GLP-1, inhibitor SGLT-2, inhibitor DPP-4, tiazolidynedion (zalecana ostrożność), inh bitor α-glukozydazy, poch. sulfonilomocznika/glinidy (zalecana ostrożność), • Etap II (wyjściowe HbA1c \geq 7,5% lub > 9,0% bez objawów cukrzycy lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. monoterapii): metformina lub inny lek z etapu I + jeden z następujących leków: agonista GLP-1, inhibitor SGLT-2, inhibitor DPP-4, tiazolidynedion (zalecana ostrożność), insulina bazalna (zalecana ostrożność), kolesewelam, bromokryptyna w postaci o szybkim uwalnianiu, inhibitor α-glukozydazy, poch. sulfonilomocznika/glinidy (zalecana ostrożność), • Etap III (wyjściowe HbA1c > 9,0% bez objawów cukrzycy lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii dwulekowej) – metformina lub inny lek z etapu I + lek z etapu II + jeden z następujących leków: agonista GLP-1, inhibitor SGLT-2, tiazolidynedion (zalecana ostrożność), insulina bazalna (zalecana ostrożność), inhibitor DPP-4, kolesewelam, bromokryptyna w postaci o szybkim uwalnianiu, inhibitor α-glukozydazy, poch. sulfonilomocznika/glinidy (zalecana ostrożność), • Etap IV (nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii trójlekowej): należy dołączyć lub zintensyfikować insulinoterapię. <p>Jeśli wyjściowy poziom HbA1c > 9,0% i występują objawy cukrzycy – należy rozpocząć insulinoterapię w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi lekami.</p> <p>W rekomendacjach wskazano na potencjalnie korzystny efekt liraglutylu i empagliflozyny w zastoinowej niewydolności serca oraz agonistów GLP-1, tiazolidynedionu w średnich dawkach (możliwy efekt redukcji ryzyka udaru) i kolesewelamu na miażdżycową chorobę sercowo-naczyniową.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i> <i>Konflikt interesów: poszczególni autorzy zgłosili konflikt interesów</i></p>
ADA, 2017 (USA)	<p>Rekomendacje dotyczą standardów postępowania w cukrzycy, w tym typu 2 oraz w przypadku towarzyszących chorób sercowo-naczyniowych</p> <p><u>Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowanym lekiem pierwszego rzutu, jeśli nie istnieją żadne przeciwwskazania, jest metformina (siła zaleceń A), • W przypadku nowo zdiagnozowanych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których występują objawy i/lub ich HbA1c \geq 10% i/lub poziom glukozy we krwi wynosi \geq 300 mg/dl należy rozważyć rozpoczęcie leczenia insuliną w monoterapii lub w terapii skojarzonej z dodatkowymi lekami (siła zaleceń E), • Jeżeli monoterapia lekami hipoglikemizującymi innymi niż insulina w maksymalnej dawce nie wystarcza do uzyskania lub utrzymania docelowego stężenia HbA1c w ciągu 3 mies. stosowania, należy dodać drugi lek (agonistę receptora GLP-1 lub insulinę bazalną) (siła zaleceń A), • Decyzja o odpowiedniej interwencji powinna być podyktowana indywidualnym podejściem do pacjenta, uwzględniającym skuteczność, ryzyko hipoglikemii, wpływ na masę ciała, możliwe efekty uboczne, koszty oraz preferencje pacjenta (siła zaleceń E), • W przypadku pacjentów, u których nie można osiągnąć docelowych poziomów glikemii, nie należy opóźniać włączenia insulinoterapii (siła zaleceń B), • W przypadku pacjentów z rozpoznaną miażdżycą układu sercowo-naczyniowego, u których kontrola cukrzycy długo utrzymuje się na poziomie suboptymalnym, należy rozważyć zastosowanie empagliflozyny lub liraglutylu, ze względu na udowodnione działanie redukujące śmiertelność ogólną i z przyczyn sercowo-naczyniowych w terapii skojarzonej z leczeniem standardowym (siła zaleceń B). <p>Jeden z elementów rekomendacji stanowi algorytm postępowania, wymieniający możliwe interwencje w poszczególnych etapach leczenia. Wybór odpowiedniego skojarzenia na każdym etapie leczenia powinien być podyktowany charakterystyką pacjenta i specyfiką jego stanu zdrowia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia: metformina, • Terapia podwójna (wprowadzana w momencie, gdy monoterapia prowadzona przez ok. 3 mies. nie pozwala na osiągnięcie docelowego poziomu HbA1c): metformina + jeden z następujących leków: poch. sulfonilomocznika, tiazolidynedion, inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2, agonista receptora GLP-1, insulina bazalna, • Terapia potrójna (wprowadzana w momencie, gdy terapia podwójna prowadzona przez ok. 3 mies. nie pozwala na osiągnięcie docelowego poziomu HbA1c): metformina + jedno z następujących połączeń:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> – poch. sulfonilomocznika + jeden z następujących leków: tiazolidynedion, inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2, agonista receptora GLP-1, insulina, – tiazolidynedion + jeden z następujących leków: poch. sulfonilomocznika, inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2, agonista receptora GLP-1, insulina, – inhibitor DPP-4 i jeden z następujących leków: poch. sulfonilomocznika, tiazolidynedion, inhibitor SGLT-2, insulina, – inhibitor SGLT-2 + jeden z następujących leków: poch. sulfonilomocznika, tiazolidynedion, inhibitor DPP-4, agonista receptora GLP-1, insulina, – agonista receptora GLP-1 i jeden z następujących leków: poch. sulfonilomocznika, tiazolidynedion, inhibitor SGLT-2, insulina, – insulina bazalna + jeden z następujących leków: tiazolidynedion, inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2, agonista receptora GLP-1. <ul style="list-style-type: none"> • Parenteralna terapia skojarzona (wprowadzana w przypadku nieuzyskania właściwej kontroli HbA1c): dodanie preparatów insuliny o różnej charakterystyce lub agonisty receptora GLP-1. <p><u>Rekomendacje dotyczące postępowania w przypadku pacjentów z cukrzycą i chorobą wieńcową:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, należy stosować terapię aspiryną i statynami, jeśli nie są przeciwwskazane (siłą zaleceń A) oraz rozważyć terapię IKA (siła zaleceń C) w celu zredukowania ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, • U pacjentów z zawałem w historii, należy kontynuować terapię β-blokerami przez co najmniej 2 lata od wystąpienia zdarzenia (siła zaleceń B), • Nie należy stosować tiazolidynedionu u pacjentów z objawową niewydolnością serca, • W przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2 i stabilną zastoinową niewydolnością serca, można stosować metforminę jeśli poziom eGFR > 30 ml/min. Metforminy nie powinno się stosować u pacjentów niestabilnych lub hospitalizowanych z powodu zastoinowej niewydolności serca. <p>Rekomendacje zwracają uwagę na wyn ki randomizowanych badań empagliflozyny i liraglutylu, potwierdzających ich pozytywny wpływ na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z cukrzycą i zwiększonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych. Podają również, że w przypadku stosowania inhibitora DPP-4 – saksagliptyny istnieje podwyższone ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Efekt ten nie został dokładnie potwierdzony w przypadku innego leku z tej grupy – alogliptyny.</p> <p><i>Źródło finansowania: ADA</i></p> <p><i>Konflikt interesów: niektórzy autorzy zgłosili konflikt interesów</i></p>
<p>ADS, 2016 Australia</p>	<p>Rekomendacje dotyczą postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2</p> <p>Rekomendacje podkreślają konieczność indywidualizacji terapii.</p> <p>I linia leczenia:</p> <p>jeśli nie istnieją przeciwwskazania – metformina lub jeden z następujących leków: poch. sulfonilomoczn ka, inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2, insulina, akarboza, tiazolidynedion,</p> <p>II linia leczenia:</p> <p>Należy włączyć metforminę, jeśli nie stosowano jej w I linii leczenia i nie ma przeciwwskazań do jej stosowania. Zazwyczaj do metforminy w II linii leczenia dołączane są poch. sulfonilomoczn ka. Jeśli istnieją przeciwwskazania do ich stosowania lub są nietolerowane, można użyć innego leku z następujących: inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2, agonista receptora GLP-1, insulina, akarboza, tiazolidynedion,</p> <p>III linia leczenia:</p> <p>Należy rozważyć terapię potrójną lub dodanie agonisty receptora GLP-1 lub insuliny. Można dołączyć jeden z następujących leków: poch. sulfonilomocznika, inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2, agonista receptora GLP-1, insulina, akarboza, tiazolidynedion,</p> <p>IV linie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gdy u pacjenta dotychczas stosowano terapię potrójną można zamienić ≥ 1 doustny lek hipogl kemizujący na agonistę receptora GLP-1 lub insulinę lub inny lek doustny, • Gdy u pacjenta stosuje się agonistę receptora GLP-1 należy zamienić na/dodać insulinę bazalną lub dwufazową, • Gdy u pacjenta nie stosuje się insuliny, należy dodać inhibitor SGLT-2 lub agonistę receptora GLP-1 lub insulinę bazalną.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Rekomendacje powołują się na wyniki badania EMPA-REG w kwestii korzyści sercowo-naczyniowych związanych ze stosowaniem empagliflozyny.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i> <i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>
<p>RACGP 2016 (Australia)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą ogólnych zasad leczenia cukrzycy typu 2</p> <p>W rekomendacjach zaznaczono, iż podczas leczenia należy brać pod uwagę możliwy niebezpieczny efekt optymalizacji poziomu glukozy we krwi i konieczność ustalania indywidualnych celów leczenia (A). Leczenie prowadzące do zmniejszenia poziomu HbA1c powinno zostać rozpoczęte od modyfikacji stylu życia. W dalszej kolejności do terapii włączane są leki (A). Poziom glukozy powinien być optymalizowany ze względu na jego korzystny wpływ na rozwój progresji powikłań mikronaczyniowych (A).</p> <p>Algorytm postępowania farmakologicznego w cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia: metformina stanowi pierwszą linię leczenia, chyba że jest przeciwwskazana lub nietolerowana. Alternatywnie u pacjenta można zastosować: sulfonilomocznik, DPP-4i, SGLT2i, insulinę, akarbozę, tiazolidynedion, • II linia: jeżeli metformina nie była podawana w I linii leczenia można ją dodać do terapii, jeśli nie jest przeciwwskazana. Sulfonilomocznik jest zwyczajowo pierwszym z leków dodawanych do metforminy. Jeżeli sulfonilomocznik jest przeciwwskazany lub nietolerowany, można rozpocząć terapię innym lekiem: DPP-4i, SGLT-2i. Alternatywnie można zastosować insulinę, akarbozę, tiazolidynedion, • III linia: należy rozważyć terapię trójlekową lub dodanie GLP-1 RA lub insuliny. Alternatywnie można zastosować akarbozę lub tiazolidynedion, • Następnie w zależności od dokonanego wyboru terapii: <ul style="list-style-type: none"> ○ pacjent na terapii trójlekowej: zamiana ≥ 1 leku doustnego na GLP-1 RA lub insulinę lub inny lek doustny, ○ pacjent przyjmuje GLP-1 RA: zmiana na insulinę podstawową lub mieszaną insulinową, ○ pacjent przyjmuje insulinę bazową: dodanie inhibitora SGLT-2 lub GLP-1 RA lub wprowadzenie intensywnej insulinoterapii, tzw. basal-bolus, lub prowadzenie terapii w modelu baza-plus (ang. <i>basal-plus</i>). <p>W rekomendacjach wskazano na możliwe korzyści ze stosowania inhibitorów SGLT-2 (badanie EMPA-REG OUTCOME) i GLP-1 RA w populacji pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową lub ryzykiem jej rozwoju. Jakkolwiek zaznaczono, iż brak jest danych długoterminowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tych leków. Zaznaczono również, iż prosty algorytm krokowy może nie odpowiadać potrzebom poszczególnych pacjentów.</p> <p>W wytycznych wskazano również szczegółowe zasady postępowania u pacjentów z ryzykiem sercowo-naczyniowym. Terapia obejmuje leczenie nadciśnienia tętniczego, zmniejszenie poziomu lipidów we krwi i leczenie przeciwzakrzepowe.</p> <p><i>Źródło finansowania: AstraZeneca, Sanofi Diabetes & Cardiovascular</i> <i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>
<p>NICE 2016* (Wielka Brytania)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą leczenia cukrzycy typu 2 u dorosłych</p> <p>U pacjentów z cukrzycą typu 2, w przypadku braku kontroli poziomu HbA1c (HbA1c=58 mmol/mol; 7,5%) w czasie stosowania monoterapii należy wdrożyć porady dietetyczne i dotyczące stylu życia, a także wskazać pacjentowi na konieczność stosowania się do zaleceń dotyczących przyjmowania leków. Należy wesprzeć pacjenta w celu uzyskania u niego poziomu HbA1c na poziomie 53 mmol/mol (7,0%), a także zintensyfikować terapię farmakologiczną.</p> <p>Farmakoterapia:</p> <p>Wybór leku powinien być oparty na danych dotyczących efektywności leku, jego bezpieczeństwa, stanie klinicznym pacjenta, indywidualnych preferencjach i potrzebach pacjenta, wskazaniach leku i jego dostępnych połączeniach oraz kosztach.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli poziom HbA1c wzrośnie do 48 mmol/mol (6,5%) należy zaoferować pacjentowi metforminę o standardowym czasie uwalniania jako początkową terapię cukrzycy typu 2. W przypadku istnienia przeciwwskazań dla metforminy można rozważyć podanie pacjentowi inhibitorów DPP-4, pioglitazonu (pioglitazon związany jest z większym ryzykiem niewydolności serca, raka pęcherza i złamań kości) lub sulfonilomocznika. • Pierwsza intensyfikacja leczenia (gdy HbA1c wzrośnie do 58 mmol/mol (7,5%)): należy rozważyć terapię dwulekową:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ metformina i DPP-4i ○ metformina i pioglitazon ○ metformina i sulfonilomocznik ○ metformina i SGLT-2i (kanagliflozyna, dapagliflozyna i empagliflozyna są wskazane u pacjentów z przeciwwskazaniem do stosowania sulfonilomocznika, lub gdy u pacjenta występuje znaczące ryzyko hipoglikemii) <p>U pacjentów z przeciwwskazaniem do metforminy należy rozważyć terapię dwulekową z zastosowaniem: DPP-4i i pioglitazonem lub sulfonilomocznikiem lub terapię łączoną pioglitazonem i sulfonilomocznikiem.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Druga intensyfikacja leczenia (gdy HbA1c wzrośnie do 58 mmol/mol (7,5%) należy rozważyć: <ul style="list-style-type: none"> ○ trójlekową terapię: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformina, DPP-4i i sulfonilomocznik ▪ Metformina, pioglitazon i sulfonilomocznik ▪ Metformina, pioglitazon, lub sulfonilomocznik i SGLT-2i (empagliflozyna w terapii trójlekowej jest wskazana do stosowania w połączeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem lub metforminą i tiazolidynedionem) ○ Insulinoterapię. <p>U pacjentów z przeciwwskazaniami do metforminy należy rozważyć insulinoterapię.</p> <p><i>Źródło finansowania: NICE</i> <i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>

IKA – inhibitory konwertazy angiotensyny

*w połączeniu z rekomendacjami dla leków: kanagliflozyna, empagliflozyna i dapagliflozyna)

W wyniku przeszukania bazy Prescrire odnaleziono jeden dokument dotyczący stosowania empagliflozyny. W dokumencie wskazano, iż empagliflozyna jest trzecią gliklozyną dopuszczoną do obrotu na terenie Unii Europejskiej. W badaniu po 3 latach follow-up całkowita śmiertelność pacjentów przyjmujących empagliflozynę była niższa niż w grupie placebo (5,7% vs 8,3%, $p < 0,0001$) (przyj. analityka – wynik dla populacji mITT badania EMPA-REG) z powodu redukcji śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, a przede wszystkim z powodu niewydolności serca. Zdaniem autorów publikacji korzyść ta nie wydaje się wynikać z protekcyjnego wpływu leku na powikłania sercowo-naczyniowe cukrzycy, ponieważ nie wykazano różnicy pomiędzy grupami w częstości występowania zawałów serca i udarów mózgu. Jako najbardziej prawdopodobne wyjaśnienie dla zmniejszonej śmiertelności uznano ochronny wpływ leku na inne zaburzenia sercowo-naczyniowe, takie jak zawał serca u pacjentów, u których w przeszłości występowały choroby sercowo-naczyniowe. Znajduje to potwierdzenie w moczo-pędnym działaniu empagliflozyny i jej nagłym wpływie na zmniejszenie śmiertelności (pojawiający się w okresie kilku miesięcy trwania badania) oraz w mniejszym zużyciu leków stosowanych w chorobach sercowo-naczyniowych i zmniejszeniu ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca. W publikacji zwrócono również uwagę na fakt, iż w badaniach porównawczych empagliflozyna wykazywała jedynie umiarkowany wpływ na obniżenie poziomu glukozy (wśród pacjentów z HbA1c wynoszącym około 8%, jej poziom zmniejszał się jedynie o 0,5% więcej w przypadku zastosowania empagliflozyny w porównaniu z placebo). Mniejszy efekt był obserwowany u pacjentów z niewydolnością nerek. Ponadto stosowanie empagliflozyny wiąże się z występowaniem zdarzeń niepożądanych tj. infekcje narządów płciowych, niewydolność nerek i kwasica ketonowa. Może ona również wykazywać działanie hepatotoksyczne. Nie można także wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworu (przede wszystkim raka pęcherza). Zwrócono również uwagę, iż empagliflozyna wchodzi w interakcję z lekami o działaniu nefrotoksycznym, co wpływa na zwiększenie jej działań niepożądanych oraz zmniejsza jej potencjał hipoglikemizujący. Wpływ diuretyczny może prowadzić do zmniejszenia objętości krwi krążącej i wpływać na zmniejszenie ciśnienia tętniczego, przede wszystkim podczas podawania leku wraz z innymi diuretykami i lekami na nadciśnienie.

Podsumowując wskazano, iż nie jest pewne, którzy pacjenci najprawdopodobniej odniosą konkretne korzyści z terapii empagliflozyną. Zdaniem autorów publikacji konieczne są dalsze badania porównawcze, prowadzone przede wszystkim wśród pacjentów z chorobami serca.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac Agencja otrzymała 1 opinię eksperta dotyczącą stosowania leku 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).

Opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Prof. Bandurska-Stankiewicz – Konsultant wojewódzki w dziedzinie diabetologii nie wymieniła technologii medycznych obecnie stosowanych w Polsce. Natomiast odnosząc się do pytania dotyczącego przejęcia przez wnioskowaną technologią udziału w rynku innych leków wskazała, iż lek Jardiance będzie stosowało ponad 50% osób dotychczas stosujących pochodne sulfonilomocznika.

Pani ekspert wskazała, iż problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych technologii obejmują: kontrolę glikemii, wpływ na masę ciała oraz kontrolę ciśnienia tętniczego. Jako negatywne konsekwencje związane ze stosowaniem ocenianej technologii wymieniła infekcje dróg moczowych u osób nieprzestrzegających higieny lub u osób będących w grupie ryzyka nawracającego zakażenia układu moczowego.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2017 r. poz. 17), obecnie ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu cukrzyca finansowane są: inhibitory α -glukozydazy (akarboza), pochodne sulfonylomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd), pochodne biguanidu (metformina), glukagon oraz insuliny. Glukagon jest hormonem wpływającym na wzrost stężenia glukozy we krwi, stąd stosowany jest w stanach hipoglikemii, a nie jak pozostałe produkty lecznicze w przypadku podwyższonego poziomu glukozy we krwi. Obwieszczenie w przypadku wymienionych wyżej leków nie wymienia dodatkowych ograniczeń stosowania, odnoszących się do występowania, bądź nie innych rozpoznaw w populacji chorych z cukrzycą. Szczegółowe dane dotyczące leków stosowanych we wskazaniu cukrzyca (poza glukagonem) przedstawia Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wskazaniu cukrzyca.

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wskazaniu cukrzyca.

Substancja	DDD*	UCZ [zł] (zakres dla DDD)	CHB [zł] (zakres dla DDD)	WLF [zł] (zakres dla DDD)	PO	WDŚ [zł] (zakres dla DDD)
17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza						
Acarbosum	300	1,02-2,20	1,07-2,31	1,43	30%	0,43-1,62
16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika						
Gliclazidum	60	0,17-0,72	0,18-0,75	0,10-0,27	ryczałt	0,17-0,67
Glimepiridum	2	0,14-0,31	0,15-0,32	0,22-0,27		0,11-0,34
Glipizidum	10	0,36	0,37	0,27		0,40
15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina						
Metforminum	2000	0,24-1,05	0,25-1,10	0,41-0,50	ryczałt	0,11-1,19
14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich						
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	40	2,15-2,43	2,25-2,55	2,60	ryczałt	0,11-0,39
Insulini injectio neutralis		2,2-2,28	2,37-2,39			0,21-0,24
Insulinum aspartum		3,14	3,30			1,14
Insulinum glulisinum		2,88	3,03			0,87-0,95
Insulinum humanum		2,14-2,20	2,25-2,32			0,11-0,16
Insulinum isophanum		2,29	2,40			0,24
Insulinum lisprum, injectio neutralis		3,08	3,23			1,07
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis						
14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny						
Insulinum detemirum	40	5,43	5,70	4,77	30%	2,81
Insulinum glargine		4,28-4,61	4,49-4,84			1,41-1,95

UCZ – rządowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy;

*DDD dla leków doustnych podano w mg, natomiast dla insuliny w jednostkach międzynarodowych

Źródło: Obwieszczenie MZ z 23 lutego 2017 r.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) we wnioskowanym wskazaniu wymienił doustne leki przeciwcukrzycowe stosowane w monoterapii w przypadku przeciwwskazań do metforminy (pochodne sulfonylomocznika) lub w skojarzeniu (metformina, pochodne sulfonylomocznika, akarboza).

Jako dodatkowe komparatory mogą natomiast zostać uwzględnione inne leki wskazywane przez rekomendacje kliniczne: leki inkretynowe (inhibitory DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1) oraz inne leki z grupy inhibitorów SGLT2, do których należy empagliflozyna.

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator w AKL wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
<ul style="list-style-type: none"> - doustne leki przeciwcukrzycowe stosowane w monoterapii w przypadku przeciwwskazań do metforminy (pochodne sulfonylomocznika), - leki stosowane w skojarzeniu (metformina, pochodne sulfonylomocznika, akarboza). 	<ul style="list-style-type: none"> - w analizowanym wskazaniu empagliflozyna nie może być stosowana u pacjentów poddawanych insulinoterapii, - wymienione leki stanowią terapie stosowane i refundowane w Polsce. 	<ul style="list-style-type: none"> - biorąc pod uwagę fakt, iż lek Jardiance miałby być włączany do terapii pacjentów stosujących już leczenie hipoglikemizujące, tj. w II linii leczenia, leki podawane w monoterapii nie mogą stanowić komparatora dla Jardiance stosowanego we wnioskowanym wskazaniu. Zgodnie z ChPL Jardiance lek może być stosowany w monoterapii, jednakże rozpatrywany wniosek nie obejmuje tego wskazania; - wybór jako komparatora terapii skojarzonej innymi lekami jest zgodny z polskimi wytycznymi praktyki klinicznej, - produkty wymienione przez wnioskodawcę są finansowane w Polsce ze środków publicznych, - produkty wymienione przez wnioskodawcę są stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce – zgodnie z wytycznymi.

Wybór jako komparatora leków przeciwcukrzycowych stosowanych w monoterapii, biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie tj.: „leczenie pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące” należy uznać za nieprawidłowy. Natomiast leki stosowane w skojarzeniu stanowią odpowiedni komparator dla leku Jardiance we wnioskowanym wskazaniu.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, prezentowane wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AKL wnioskodawcy jest ocena efektywności klinicznej empagliflozyny (Jardiance) w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny, z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych).

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dotyczących empagliflozyny i komparatorów do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Skuteczność		Komentarz oceniającego
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
Populacja	Chorzy na cukrzycę typu 2, z brakiem kontroli glikemii, stosujący leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny 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). Wymagano, by badanie uwzględniało chorych nieotrzymujących insuliny lub prezentowano wyniki w takiej podgrupie.	-	-
Interwencja	Empagliflozyna (EMPA) podawana doustnie w dawkach zarejestrowanych (10 mg lub 25 mg)	-	Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym interwencję powinna stanowić empagliflozyna podawana w terapii skojarzonej z innymi lekami hipoglikemizującymi.
Komparatory	Placebo i/lub standardowe doustne leczenie przeciwcukrzycowe (OAD)	-	Komparator powinna stanowić terapia skojarzona doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite, poszczególne zdarzenia sercowo-naczyniowe i złożone punkty końcowe typu MACE, jakość życia, kontrola glikemii (wartości HbA1c i poziom glukozy na czczo), zmiana parametrów powiązanych z ryzykiem wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych (np. masy ciała, ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego, profilu lipidowego, bilansu płynów ustrojowych), częstość występowania epizodów hipoglikemii, zdarzenia niepożądane (a zwłaszcza zakażenia dróg moczowych, zakażenia w obrębie narządów płciowych, występowanie niewydolności nerek i cukrzycowej kwasicy ketonowej, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, złamań). 	-	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez 	-	-

Parametr	Skuteczność		Komentarz oceniającego
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
	grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej, • abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT dotyczących analizowanej interwencji.		
Inne	Publ kacje w językach: polskim i angielskim.	-	-
	Nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji.	-	-

EMPA – empagliflozyna, OAD – doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. *oral antidiabetic agents*), MACE – punkty końcowe obejmujące zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *major adverse cardiovascular endpoint*), HbA1c – hemoglobina glikowana

Wnioskodawca przeprowadził również poszerzoną analizę bezpieczeństwa. W celu jej wykonania do analizy włączono badania oceniające empagliflozynę w populacji pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2, nieleczonych wcześniej insuliną, bez względu na obecność chorób sercowo-naczyniowych, w porównaniu z placebo. Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono badania, w których okres obserwacji był dłuższy niż 12 tygodni.

W celu selekcji opracowań wtórnych zastosowano te same kryteria włączenia i wykluczenia wykorzystane do wyboru badań pierwotnych. Do przeglądu włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne z określoną metodyką wyszukiwania (pytanie kliniczne, źródła danych, strategia wyszukiwania, kryteria włączenia i wykluczenia publikacji). Do analizy włączono opracowania opublikowane w 2010 roku i później.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę w celu odnalezienia badań pierwotnych przeszukano podstawowe bazy informacji medycznej: MEDLINE (via Pubmed), Embase (via Elsevier) i The Cochrane Library. Wyszukiwania prowadzono również w oparciu o referencje odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. W celu identyfikacji niepublikowanych badań dokonano również przeglądu stron internetowych rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu) oraz skontaktowano się z producentem leku. Ponadto przeszukano także doniesienia konferencyjne towarzystw naukowych. Przeszukane źródła były zgodne z wytycznymi Agencji. Przegląd systematyczny dla baz danych przeprowadzono 4.01.2017 r., natomiast dla doniesień konferencyjnych 20.01.2017 r. Strategia wyszukiwania była odpowiednio czuła, co zostało zweryfikowane podczas kontrolnego wyszukiwania przez Agencję. Opracowano jedną strategię wyszukiwania, którą wykorzystano w przeglądzie badań pierwotnych oraz przeglądzie badań wtórnych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem kwerend dotyczących wnioskowanej interwencji i wskazania – cukrzyca. Przeszukania zostały przeprowadzone dnia 6.03.2017 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

W celu odnalezienia badań wtórnych wnioskodawca dokonał przeszukania baz informacji medycznej MEDLINE (via Pubmed), Embase (via Elsevier) i The Cochrane Library.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez analityków Agencji 6.03.2017 r. nie zidentyfikowano dodatkowych opracowań wtórnych, które mogłyby zostać wykorzystane w analizie klinicznej wnioskodawcy.

W tworzeniu każdego z wyżej opisanych przeglądów brało udział 2 analityków, w przypadku wystąpienia rozbieżności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego analityka, aż do uzyskania konsensusu.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy we wnioskowanym wskazaniu

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją, porównujące terapię empagliflozyną z placebo – EMPA-REG OUTCOME, opisane w 4 publikacjach Zinman 2014, Zinman 2015, Fitchett 2016 oraz Wanner 2016. W AKL wnioskodawcy uwzględniono również niepublikowane materiały dostarczone przez producenta. Ponadto wykorzystano dodatkowe dane pochodzące z 6 abstraktów konferencyjnych: Duarte 2016, Jurišić-Eržen 2016 (wraz z posterem Jurišić-Eržen 2016a), Fitchett 2016a, Neeland 2016 (wraz z posterem Neeland 2016b), Schernthaner 2016 (wraz z posterem Schernthaner 2016a) oraz Wanner 2016a. Uwzględniono również prezentacje konferencyjne: Zinman 2015a oraz Inzucchi 2015.

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono 9 prób klinicznych opisanych w 13 publikacjach: Ferrani 2013, EMPA-REG METSU (Häring 2013 i 2015), EMPA-REG MET (Häring 2013 i Merker 2015), EMPA-REG DOSEJAPAN (Kadowaki 2014), EMPA-REG PIO (Kovacs 2014 i 2015), EMPA-REG MONO (Roden 2013 i 2015), Rosenstock 2013, Ross 2015 i Søfteland 2016.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badania włączonego przez wnioskodawcę, odpowiadającego celowi przedłożonej analizy klinicznej. Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 3. oraz 13.7 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>EMPA-REG OUTCOME</p> <p>(Zinman 2014, Zinman 2015, Fitchett 2016, Wanner 2016; abstrakty: Duarte 2016, Jurišić-Eržen 2016, Fitchett 2016a, Neeland 2016, Schernthaner 2016, Wanner 2016a)</p> <p>Źródło finansowania: Boehringer Ingelheim, Eli Lilly</p>	<p>- wieloośrodkowe, międzynarodowe – 590 ośrodków (42 kraje, w tym 10 ośrodków z Polski);</p> <p>- randomizowane ze stratyfikacją;</p> <p>- podwójnie zaślepienie, podwójnie pozorowane;</p> <p>- hipoteza – główną hipotezą testowaną w badaniu była hipoteza noninferiority dla pierwszorzędnego punktu końcowego (margines: 1,3 dla HR, z górną granicą CI 95,02%*).</p> <p>Ponadto testowano hierarchicznie 4 hipotezy^{^^}:</p> <ul style="list-style-type: none"> o noninferiority dla 3P-MACE (pierwszorzędnego punktu końcowego), o noninferiority dla 4P-MACE (drugorzędowy punkt końcowy), o superiority dla 3P-MACE, o superiority dla 4P-MACE. <p>Okres obserwacji: EMPA – mediana 3,2 lata, STD+PBO – mediana 3,1</p> <p>- faza wstępna – 2 tyg.,</p> <p>- faza podwójnie zaślepienia – 12 tyg.,</p> <p>- faza podwójnie zaślepienia po upływie 12 tyg. – do zakończenia badania**, w której istniała możliwość modyfikacji leczenia hipoglikemizującego.</p> <p>Schematy leczenia:</p> <p>W fazie wstępnej wszyscy pacjenci otrzymywali terapię podstawową + placebo.</p> <p>EMPA-10: terapia podstawowa + 1 raz dziennie: empagliflozyna 10 mg + placebo imitujące empagliflozynę 25 mg,</p> <p>EMPA-25: terapia podstawowa + 1 raz dziennie: empagliflozyna 25 mg + placebo imitujące empagliflozynę 10 mg,</p> <p>Leczenie standardowe (STD+PLC): terapia podstawowa + 1 raz dziennie: placebo imitujące empagliflozynę 10 mg + placebo imitujące empagliflozynę 25 mg.</p> <p>Terapia podstawowa obejmowała postępowanie prowadzone według lokalnych wytycznych. Leczenie to obejmowało ustabilizowane postępowanie polegające na stosowaniu leczenia farmakologicznego lub wyłącznie diety i ćwiczeń, kontynuowane przez pierwsze 12 tyg. od</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat[^], - BMI ≤ 45 kg/m² na 1 wizycie, - chorzy z cukrzycą typu 2: <ul style="list-style-type: none"> o dotychczas nieleczeni farmakologicznie przez ≥ 12 tyg. poprzedzających randomizację z HbA_{1c} $\geq 7,0\%$ (≥ 53 mmol/mol) i $\leq 9,0\%$ (≤ 75 mmol/mol), - pacjenci leczeni farmakologicznie (dowolne leki hipoglikemizujące^{^^^}) bez zmian w schemacie leczenia przez przynajmniej 12 tyg. poprzedzających randomizację z HbA_{1c} $\geq 7,0\%$ (≥ 53 mmol/mol) i $\leq 10,0$ (≤ 86 mmol/mol). W przypadku stosowania insuliny, różnica pomiędzy dawką przyjmowaną w momencie randomizacji a dawką stosowaną w okresie ostatnich 12 tyg. nie powinna przekraczać 10%, - wysokie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, zdefiniowane jako obecność ≥ 1 z niżej wymienionych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> o potwierdzony, przeżyty zawał serca > 2 miesiące przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu, o udokumentowana wielonaczyniowa choroba niedokrwienna serca, z zajęciem ≥ 2 dużych naczyń wieńcowych lub lewej tętnicy wieńcowej udokumentowana jako którykolwiek z poniższych objawów: <ul style="list-style-type: none"> ▪ obecność istotnego zwężenia – $\geq 50\%$ średnicy światła naczynia w koronarografii lub wielorzędnym tomografii komputerowej naczyń, ▪ wcześniejsza rewaskularyzacja (PTCA z lub bez stentu lub CABG) przeprowadzona ≥ 2 miesiące przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu, ▪ rewaskularyzacja jednej głównej tętnicy wieńcowej i istotne zwężenie innego dużego naczynia wieńcowego (zwężenie $\geq 50\%$ średnicy światła naczynia), - udokumentowana jednonaczyniowa choroba niedokrwienna serca, z obecnością istotnego zwężenia – $\geq 50\%$ średnicy światła naczynia w koronarografii lub wielonarzędowej tomografii komputerowej naczyń w przypadku pacjentów, u których nie przeprowadzono skutecznej następczej rewaskularyzacji oraz spełnienie przynajmniej 1 kryterium: <ul style="list-style-type: none"> ▪ dodatni wynik nieinwazyjnej próby obciążeniowej, potwierdzony jednym z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • dodatni wynik próby wysiłkowej u pacjentów, u których nie występuje całkowity blok lewej odnogi pęczka Hisa, zespół Wolffa-Parkinsona-White'a lub komorowa stymulacja serca, 	<p>Skuteczność</p> <p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas do pierwszego wystąpienia, którejkolwiek ze składowych złożonego, trzyskładowego, poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (3P-MACE): zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (z powodu zawału serca i udaru), niezakończony zgonem zawału serca (z wyłączeniem zawału niemego), niezakończony zgonem udaru mózgu <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas do pierwszego wystąpienia, którejkolwiek ze składowych złożonego, czteroskładowego, poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (4P-MACE): zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (z powodu zawału serca i udaru), niezakończony zgonem zawału serca (z wyłączeniem zawału niemego), niezakończony zgonem udaru mózgu, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej - zdarzenia sercowo-naczyniowe: pierwsze pojawienie się, czas do wystąpienia każdego z następujących zdarzeń: <ul style="list-style-type: none"> o niemy zawał o hospitalizacja z powodu niewydolności serca o wystąpienie albuminurii (stosunek a bumininy do kreatyniny ≥ 30 mg/g) o zdarzenia mikronaczyniowe – złożony pkt końcowy (rozpoczęcie laserowej terapii retinopatii, krwotok do

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>randomizacji. Ewentualna modyfikacja leczenia hipoglikemizującego, polegająca na zwiększeniu dawek leków i/lub dodaniu kolejnego leku lub całkowitej zmianie leczenia była możliwa po 12 tyg. od randomizacji na podstawie stężenia glukozy na czczo (FPG) i poziomu HbA_{1c}.</p> <p>Protokół przewidywał możliwość modyfikacji terapii przed 12 tyg. od randomizacji w ramach <i>rescue therapy</i>***, w przypadku gdy stężenie glukozy na czczo u pacjenta przekroczyło 240 mg/dl (13,3 mmol/l)**** (w dwukrotnym pomiarze).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • dodatni wynik echokardiograficznej próby obciążeniowej serca, wykazujący zaburzenia funkcji skurczowej serca (odcinkowe zaburzenia kurczliwości), • dodatni wynik badania scyntygraficznego, wykazujący niedokrwienie w próbie obciążeniowej, tj. występowanie odwracalnych ubytków perfuzji w czasie obrazowania perfuzji mięśnia sercowego, ▪ pacjent wypisany ze szpitala z udokumentowanym rozpoznaniem niestabilnej dławicy piersiowej w okresie 12 miesięcy do zgody na udział w badaniu, ○ niestabilna dławica piersiowa, ostatni epizod >2 miesiące przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu, z potwierdzonymi dowodami jedno- lub wielonaczyniowej choroby niedokrwiennej serca (zgodnie z wyżej podanymi definicjami), ○ przebyty udar mózgu, niedokrwienno lub krwotoczny (>2 mies. przez wyrażeniem zgody), ○ choroba zarostowa tętnic obwodowych (objawowa bądź bezobjawowa), udokumentowana wystąpieniem jednego z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ▪ przebyta angioplastyka naczyń krwionośnych kończyn, stentowanie lub wszczepienie pomostów naczyniowych, ▪ przebyta amputacja kończyny lub stopy z powodu niewydolności krążenia lub udokumentowane angiograficznie istotne (>50%) zwężenie naczyń obwodowych w co najmniej jednej kończynie, ▪ udokumentowane w nieinwazyjnym pomiarze, istotne (>50% lub opisane jako istotne hemodynamicznie) zwężenie naczyń obwodowych w co najmniej jednej kończynie, ▪ ABI < 0,9 w co najmniej jednej kończynie. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - niekontrolowana hiperglikemia, przy stężeniu glukozy na czczo >240 mg/dl (>13,3 mmol/l) w fazie wstępnej badania (dwa pomiary w różnych dniach), - objawy choroby wątroby, definiowane jako ALT, AST lub ALP >3-krotności górnej granicy normy w okresie screeningu lub fazie wstępnej, - planowany zabieg kardiochirurgiczny lub angioplastyka w ciągu 3 miesięcy, - eGFR < 30 ml/min/1,73 m² podczas screeningu i fazy wstępnej badania, - przebyta operacja bariatryczna w okresie 2 ostatnich lat lub inny zabieg w obrębie żołądka lub jelita wywołujący przewlekłe zaburzenia wchłaniania, - skaza krwotoczna lub inne schorzenie powodujące hemolizę lub niestabilność poziomu czerwonych krwinek (np. malaria, babeszjoza, niedokrwistość hemolityczna) 	<p>ciała szklistego, ślepotą związaną z cukrzycą, nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii (stwierdzenie makroalbuminurii, 2x wzrost poziomu kreatyniny w osoczu przy eGFR ≤45 ml/min/1,73 m², rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego, śmierć z powodu niewydolności nerek))</p> <ul style="list-style-type: none"> - dodatkowe zdarzenia sercowo-naczyniowe: pierwsze pojawienie się, czas do wystąpienia każdego z następujących zdarzeń: (zgon sercowo-naczyniowy (zgon z powodu zawału serca i udaru), zawał serca niezakończony zgonem, udar nie zakończony zgonem, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, zgon bez względu na przyczynę, przemijający atak niedokrwienno, operacja rewaskularyzacji serca) - punkty końcowe związane z cukrzycą (zmiana w porównaniu z wartościami z początku badania: poziom HbA_{1c}, poziom glukozy na czczo, masy ciała, obwodu talii, ciśnienia tętniczego oraz złożony punkt końcowy: redukcja HbA_{1c} ≥0,5%, zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi >3mmHg i redukcja masy ciała >2%) <p>Bezpieczeństwo</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana w EKG, badaniu fizykalnym, czynnościach życiowych i parametrów laboratoryjnych w porównaniu ze stanem z początku badania - zdarzenia niepożądane - obecność hipoglikemii - czas do pierwszego zastosowania terapii ratunkowej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> - złośliwy nowotwór (z wyłączeniem podstawnomórkowego raka skóry) lub leczenie przeciwnowotworowe w ciągu ostatnich 5 lat, przeciwwskazania do stosowania leczenia podstawowego, zgodnie z miejscowymi charakterystykami stosowanych produktów leczniczych, - farmakologiczne leczenie otyłości w ciągu 3 miesięcy poprzedzających wyrażenie zgody na udział w badaniu lub inne leczenie w okresie screeningu prowadzące do destabilizacji masy ciała (np. leczenie chirurgiczne, agresywna dieta, inne), - systemowe leczenie steroidami w okresie wyrażania zgody na udział w badaniu lub zmiana dawkowania hormonów tarczycy w ciągu 6 tygodni poprzedzających wyrażenie zgody, - jakiegokolwiek niekontrolowane zaburzenia endokrynologiczne poza cukrzycą typu 2, - kobiety w wieku przedmenopauzalnym (ostatnia miesiączka do roku przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu) karmiące, w ciąży lub mogące zajść w ciążę i nie stosujące akceptowanej w protokole badania metody antykoncepcji (lub nieplanujące jej stosowania w okresie badania) oraz niewyrażające zgody na okresowe poddawanie się testom ciążowym w czasie udziału w badaniu, - nadużywanie alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych w okresie 3 miesięcy poprzedzających wyrażenie zgody na udział w badaniu, w stopniu mogącym zakłócać uczestnictwo w badaniu lub inny trwający stan prowadzący do zmniejszenia poziomu stosowania się do procedur wymaganych protokołem badania, w tym wymogu przyjmowania testowanych leków, - przyjmowanie eksperymentalnych leków w innym badaniu klinicznym w okresie 30 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia w badaniu lub udział w innym badaniu obejmujący przyjmowanie eksperymentalnego leku i/lub obserwacja po leczeniu lekiem eksperymentalnym, - jakiegokolwiek stan kliniczny, który mógłby zagrażać bezpieczeństwu pacjenta w związku z udziałem w badaniu[^][^][^][^], - ostry zespół wieńcowy, udar lub przejściowy atak niedokrwienny w ciągu 2 miesięcy przed udzieleniem świadomej zgody na udział w badaniu. <p><u>Liczebność grup (populacja mITT): 7020</u> Grupa EMPA: 4687, w tym EMPA-10: 2345 Grupa leczona standardowo (STD + PLC): 2333 <u>Liczebność populacji nieleczonej wcześniej insuliną: 3633</u> Grupa EMPA: 2435, w tym EMPA-10: 1213 Grupa leczona standardowo (STD + PLC): 1198 <u>Wiek, zakres w latach (średnia ± SD):</u> Grupa EMPA-10: 63,0 ± 8,6 Grupa EMPA-25: 63,2 ± 8,6 Grupa STD +PLC: 63,2 ± 8,8 <u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u> Pacjenci, którzy przedwcześnie zrezygnowali z przyjmowania leków:</p>	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Grupa EMPA: 1097 (23,4) (EMPA-10: 555 (23,7), EMPA-25: 542 (23,1) Grupa STD + PLC: 683 (29,3)	

3P-MACE – 3-Point Major Adverse Cardiovascular Event; 4P-MACE – 4-Point Major Adverse Cardiovascular Event (3P-MACE + hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej); HbA1c – hemoglobina glikowana, PTCA – angioplastyka naczyń wieńcowych serca (ang. *percutaneous transluminal coronary angioplasty*), CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. *coronary artery bypass graft*), ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginianowa, ALP – fosfataza alkaliczna, STD – terapia standardowa, PLC - placebo

*margines dla testowanej hipotezy wyznaczono na podstawie wytycznych FDA dotyczących leków do stosowania w cukrzycy typu 2.

**zakończenie badania nastąpiło po wystąpieniu w całej próbie minimalnej liczby zdarzeń pierwszorzędowych (u przynajmniej 691 pacjentów).

****Rescue therapy*: zwiększenie dawki leku stosowanego w ramach terapii podstawowej; w przypadku pacjentów stosujących insulinę - zmiana dawki o >10% całkowitej przypisanej dawki dziennej.

W leczeniu ratunkowym nie było dozwolone stosowanie leków z grupy SGLT-2.

****we Francji poziom glukozy kwalifikujący pacjenta do *rescue therapy* wynosił 200 mg/dl (>11,1 mmol/l).

^wiek ≥20 lat w Japonii i ≤65 lat w Indiach

^^ hipotezy testowano dla całej grupy stosującej empagliflozynę (zarówno w dawce 25 mg, jak i 10 mg)

^^^pacjenci w Japonii nie przyjmowali pioglitazonu

^^^^w Kanadzie jako choroby zagrażające bezpieczeństwu pacjenta uwzględniono: obecne zakażenia układu moczowo-płciowego oraz zakażenia występujące 2 tygodnie przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu

~ w badaniu populacja mITT obejmowała również pacjentów stosujących insulinę. Pacjenci stosujący jedynie dietę w połączeniu z aktywnością fizyczną i pacjenci stosujący leki doustne zostali wyodrębnieni jako subpopulacja.

4.1.4. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonego badania w 5-stopniowej skali Jadada oraz ocenił ryzyko błędu systematycznego w skali Cochrane. Włączone do analizy przeglądy systematyczne oceniono w skali AMSTAR.

Badaniu przyznano maksymalną liczbę punktów – 5 w skali Jadada ze względu na poprawną randomizację, podwójne zaślepienie, dokładne określenie liczby pacjentów utraconych z badania.

Ocena ryzyka błędu wg Cochrane wg wnioskodawcy została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane przeprowadzona przez wnioskodawcę

Oceniany element	EMPA-REG OUTCOME
Metoda randomizacji	Niskie
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie
Zaślepienie oceny efektów	Niskie
Niekompletne dane nt. efektów	Niskie
Selektywne raportowanie	Niskie
Ogólna ocena	Niskie

Komentarz analityków Agencji

Ocena badania w skali Jadada dokonana przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną dokonaną przez analityków Agencji. Ryzyko błędu wg Cochrane analitycy Agencji ocenili jako niskie dla każdej z ocenianych domen. Ryzyko selektywnej prezentacji wyników również oceniono jako niskie, pomimo braku podania w publikacjach wyników dla części punktów końcowych, ze względu na fakt, iż wnioskodawca dostarczył końcowy raport z badania klinicznego, zawierający wyniki dla wszystkich punktów końcowych.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- *Włączone do analizy skuteczności i bezpieczeństwa badanie RCT EMPA-REG OUTCOME zostało przeprowadzone w szerszej populacji pacjentów, niż wnioskowana (chorzy nieleczeni insuliną). Randomizacja została przeprowadzona bez uwzględnienia czynnika leczenia insuliną, co stanowi ograniczenie wiarygodności wniosków z analizy odnoszących się do wnioskowanej subpopulacji. Niemniej, analiza z wyodrębnieniem subpopulacji chorych nieleczonych insuliną została zaplanowana w protokole badania (nie była analizą post-hoc), a jej wyniki charakteryzują się wysoką spójnością z wynikami analizy w populacji mITT.*
- *Subpopulacja pacjentów nieleczonych insuliną obejmowała, poza chorymi leczonymi innymi lekami hipoglikemizującymi, także niewielką grupę pacjentów, u których do momentu włączenia do badania nie prowadzono jakiegokolwiek farmakologicznej kontroli glikemii. Jest to grupa o charakterystyce niezgodnej z definicją populacji wnioskowanej, ale jej udział w analizowanej subpopulacji jest znikomy, ponieważ chorzy nieleczeni wcześniej farmakologicznie stanowili w badaniu EMPA-REG OUTCOME mniej niż 2% próby.*

Komentarz analityków Agencji: Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych w badaniu EMPA-REG OUTCOME stanowiła 2% populacji mITT. Wyodrębniona populacja chorych, nieleczonych insuliną obejmuje natomiast 52% populacji mITT, stąd odsetek chorych wcześniej nieleczonych w tej grupie pacjentów jest wyższy i stanowi ponad 3%.

- *W pracach opublikowanych nie przedstawiono odrębnej charakterystyki demograficznej i klinicznej subpopulacji chorych nieleczonych insuliną, w związku z czym nie było możliwe niezależne potwierdzenie zrównoważenia znanych czynników zakłócających pomiędzy chorymi leczonymi empagliflozyną a poddawanymi wyłącznie terapii standardowej w tej podgrupie. Z uwagi jednak na bardzo dużą liczebność próby oraz bardzo dobre zbalansowanie charakterystyk wyjściowych*

obserwowane w populacji mITT można oczekiwać, że istotne różnice wyjściowe nie wystąpiły także w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną, którzy stanowili znaczącą część (52%) populacji mITT.

Komentarz analityków Agencji: Ze względu na brak stratyfikacji pacjentów pod względem przyjmowanych terapii hipoglikemizujących nie ma możliwości wnioskowania na temat wyjściowego podobieństwa analizowanych grup pacjentów.

- Pierwszorzędowy i podstawowy drugorzędowy wynik badania EMPA-REG OUTCOME stanowiły złożone punkty końcowe (3P-MACE i 4P-MACE). Szczegółowa analiza wykazała, że empagliflozyna w zróżnicowany sposób wpływa na zmianę ryzyka poszczególnych, składowych zdarzeń sercowo-naczyniowych – największe znaczenie dla zmniejszenia ryzyka 3P-MACE i 4P-MACE miała istotna redukcja ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego, podczas gdy częstość udarów w populacji mITT nieznacznie wzrosła. Taka niespójność ogranicza użyteczność pierwszo- i podstawowego drugorzędowego wyniku badania dla wniosków z analizy.
- W badaniu EMPA-REG OUTCOME dokonano oceny licznych punktów końcowych (w tym wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów) przy przyjętym poziomie istotności statystycznej $\alpha = 0,05$. Brak poprawki poziomu istotności dla porównań wielokrotnych wynikał z zaplanowanego, eksploracyjnego charakteru analiz wszystkich punktów końcowych poza 3P-MACE i 4P-MACE. Eksploracyjny status analiz stanowi jednak ograniczenie wiarygodności wniosków dotyczących większości ocenionych punktów końcowych.
- W badaniu EMPA-REG OUTCOME bezpieczeństwo, zgodnie z protokołem badania, analizowano w populacji mITT, a analizę z uwzględnieniem czynnika leczenia insuliną ograniczono do oceny ryzyka hipoglikemii (co jest uzasadnione merytorycznie, w związku ze zwiększonym narażeniem na hipoglikemię chorych leczonych insuliną). Poza hipoglikemią, nie były zatem dostępne odrębne dane dotyczące częstości zdarzeń niepożądanych dla wnioskowanej subpopulacji chorych nieleczonych insuliną. Na podstawie wiedzy o przebiegu choroby i powszechnie stosowanych algorytmów leczenia można jednak przyjąć, że chorzy nieleczeni insuliną stanowią subpopulację pacjentów przeciętnie młodszych, krócej chorujących na cukrzycę i w lepszym stanie ogólnym niż dopełniająca podgrupa chorych poddawanych insulinoterapii – z tego względu należy oczekiwać, że bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny w docelowej grupie chorych nieleczonych insuliną jest co najmniej porównywalne do bezpieczeństwa wykazanego w populacji mITT.
- Wyniki analiz przeprowadzonych z wyodrębnieniem dziennych dawek empagliflozyny (10 mg i 25 mg), a także porównania w subpopulacjach (w tym w subpopulacji chorych leczonych empagliflozyną) charakteryzowały się ograniczoną mocą statystyczną w stosunku do porównania głównego (tj. porównania grupy obejmującej wszystkich chorych leczonych empagliflozyną względem grupy kontrolnej), stąd wnioskowanie o braku rzeczywistych różnic, w sytuacji niespełnienia kryterium istotności statystycznej $\alpha = 0,05$, charakteryzuje się ograniczoną wiarygodnością, wynikającą ze zwiększonego ryzyka niewykrycia pozytywnego bądź negatywnego wpływu wyodrębnionej dawki empagliflozyny na oceniany punkt końcowy.
- Większość wyników analiz przeprowadzonych w populacji chorych nieleczonych insuliną (populacja wnioskowana) zaczerpnięto z końcowego raportu z badania klinicznego. Są to wyniki nieopublikowane i w związku z tym nie poddane procedurze wzajemnej weryfikacji (ang. peer review). Należy jednak podkreślić, że Zleceniodawca udostępnił autorom analizy klinicznej oraz Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji pełen dokument Clinical Trial Report, wraz z załącznikiem zawierającym pełną dokumentację analizy statystycznej, nie zachodzi zatem ryzyko wybiórczego dostępu, ograniczonego do wyników korzystnych dla ocenianego leku. Autorzy analiz włączyli do analizy klinicznej wyniki wszystkich zidentyfikowanych w CTR analiz przeprowadzonych w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną.
- Niektóre wyniki związane ze zdarzeniami mikronaczyniowymi, w szczególności z rozwojem nefropatii (w tym nowe rozpoznanie lub pogorszenie nefropatii oraz złożone punkty końcowe uwzględniające ten wynik jako jedną ze składowych), zostały ocenione w populacji zawężonej względem pełnej populacji mITT – do pacjentów, u których wyjściowo nie stwierdzano makroalbuminurii oraz w przypadku których dostępne były wyjściowo (i w toku badania) wyniki określonych parametrów laboratoryjnych (stężenie kreatyniny w osoczu i ACR). Takie zdefiniowanie populacji do oceny rozwoju i progresji uszkodzenia

nerek wydaje się być klinicznie uzasadnione, niemniej każda dodatkowa selekcja chorych po randomizacji związana jest ze zwiększonym ryzykiem błędu systematycznego. Ocenę w zawężonej próbie przeprowadzono też w przypadku oceny części wyników surogatowych, m.in. zmian stężenia FPG i wskaźników kontroli masy ciała. Przyczyna zmniejszonej liczebności próby nie została wyjaśniona w materiałach źródłowych, można przypuszczać, że wynikała z niedostępności analizowanych pomiarów dla niektórych pacjentów.

- Standardowa terapia hipoglikemizująca stosowana u pacjentów włączonych do badania EMPA-REG OUTCOME mogła obejmować wszystkie dopuszczone do obrotu leki przeciwcukrzycowe z wyłączeniem leków z grupy inhibitorów SGLT2, do których należy empagliflozyna. W związku z tym w badaniu uczestniczyli m.in. pacjenci przyjmujący leki nieobjęte w Polsce refundacją ze środków publicznych – leki z grupy inhibitorów DPP-4, agonistów PPAR- γ lub agonistów GLP-1 – co może ograniczać uogólnienie wyników uzyskiwanych w grupie kontrolnej w odniesieniu do komparatora zdefiniowanego jako leczenie wyłącznie lekami refundowanymi. Jednocześnie można jednak zauważyć, że produkty lecznicze należące do wymienionych grup leków nierefundowanych są dopuszczone do obrotu na terytorium Polski, uwzględniane w Wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego i stosowane przez pewną grupę pacjentów (którzy mogą pokryć pełną cenę leku z własnej kieszeni). Obecność leków nierefundowanych w terapii stosowanej w badaniu odpowiada zatem rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce.
- Nie zidentyfikowano badania efektywności praktycznej empagliflozyny w populacji chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego. Należy jednak mieć na uwadze, że produkt leczniczy Jardiance jest lekiem dopuszczonym do stosowania u chorych z rozpoznaniem cukrzycy typu 2, obecnym na polskim rynku i krajowi eksperci kliniczni posiadają już praktyczne doświadczenia w jego stosowaniu, także u pacjentów ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego, nieleczonych insuliną.
- Badania włączone do poszerzonej oceny bezpieczeństwa uwzględniały pacjentów bez ostrego zespołu wieńcowego, zawału mięśnia sercowego, udaru, przemijającego ataku niedokrwiennego czy niestabilnej lub ostrej zastoinowej niewydolności serca, a więc populację, która niedokładnie odpowiadała wnioskowanej.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Badanie EMPA-REG OUTCOME zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny zarówno w monoterapii, jak i w terapii złożonej w populacji pacjentów niestosujących leków, stosujących leki hipoglikemizujące oraz stosujących insulinę, więc w populacji szerszej niż wnioskowana. Analiza wyników w podgrupach może więc wiązać się z niepewnością.
- Badanie EMPA-REG OUTCOME stanowiło badanie międzynarodowe. Opieka nad pacjentami sprawowana była zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w danym kraju, stąd istnieje ryzyko, iż pacjenci stosowali leki w schemacie nieco odmiennym od polskiej praktyki klinicznej. W badaniu około 3% pacjentów przyjmowało terapię skojarzoną 4 lekami i więcej. Polskie wytyczne wskazują tymczasem możliwość prowadzenia terapii z zastosowaniem maksymalnie 3 leków.
- W analizowanym badaniu nie zdefiniowano spójnych zasad profilaktyki i leczenia chorób sercowo-naczyniowych (podczas badania badacze byli zachęceni do leczenia czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, aby uzyskać optymalny standard leczenia, zgodny z wytycznymi obowiązującymi w poszczególnych krajach), stąd nie można wnioskować, iż terapia którą stosowali pacjenci była w tym samym stopniu dostosowana do ich stanu klinicznego. Powyższe utrudnia wnioskowanie na temat wpływu empagliflozyny na ryzyko sercowo-naczyniowe.
- 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. Co więcej zdaniem analityków Agencji, możliwa w kolejnym okresie intensyfikacja leczenia, polegająca na dodaniu kolejnego leku mogła nie być wprowadzana u części pacjentów stosujących już trzy leki (w tym placebo), ze względu na fakt, iż wytyczne kliniczne wskazują na stosowanie maksymalnie 3 różnych leków. Powyższe mogło wpłynąć na trudności w uzyskaniu optymalnego poziomu HbA1c w ramieniu placebo.

4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- W analizie głównych wyników badania z randomizacją EMPA-REG OUTCOME (analiza w populacji mITT – porównanie EMPA vs STD+PBO) korzystano z danych opublikowanych oraz zawartych w doniesieniach konferencyjnych, natomiast dane niepublikowane z CTR (przyp. Analityka Clinical Trial Report) wykorzystano wyłącznie do uzupełnienia wyników uzyskanych we wnioskowanej subpopulacji pacjentów (chorzy nieleczeni insuliną) oraz wyników, które zostały przedstawione w publikacjach nieprecyzyjnie (surogatowe punkty końcowe: ciśnienie krwi, stężenie cholesterolu i kwasu moczowego). W analizie własnej nie uwzględniono natomiast wyników uzyskanych w populacji mITT dla punktów końcowych, których nie analizowano w żadnej z dostępnych publikacji lub doniesieniu konferencyjnym – z czego wynika ryzyko przedstawienia wyników niepełnych dla populacji mITT. Należy jednak mieć na uwadze, że problem ten dotyczy tylko nielicznych punktów końcowych, o charakterze surogatowym.

Zdaniem autorów analizy wnioskodawcy zidentyfikowane ograniczenia prawdopodobnie w niewielkim stopniu wpływają na ocenę efektywności klinicznej wnioskowanej technologii medycznej i odnoszą się do zmniejszonej precyzji (szersze przedziały ufności) wokół oszacowań efektu empagliflozyny w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną w porównaniu z populacją mITT.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Populacja wnioskowana tj. pacjenci stosujący empagliflozynę w dawce 10 mg oraz nieleczeni wcześniej insuliną stanowili subpopulację wyodrębnioną w badaniu EMPA-REG OUTCOME z populacji przyjmującej dwie dawki leku 10 i 25 mg oraz pacjentów zarówno leczonych, jak i nieleczonych insuliną. Wnioskodawca w pierwszej kolejności wskazał w analizie wyniki uzyskane w badaniu dla pełnej populacji, w przypadku której osiągnięto istotność statystyczną wyników dla pierwszorzędowego punktu końcowego. Wyniki przedstawione dla subpopulacji pacjentów przyjmujących dawkę empagliflozyny 10 i 25 mg nie uzyskały istotności statystycznej w tym zakresie (przypuszczalnie z powodu zbyt niskiej liczebności populacji), niemniej w zakresie większości punktów końcowych uzyskane wyniki dla powyższych subpopulacji są zbliżone. Tym samym niezrozumiały jest fakt, iż wniosek dotyczy tylko jednej prezentacji leku zawierającej 10 mg empagliflozyny. Należy zauważyć, iż ChPL Jardiance uwzględnia stosowanie większej dawki – 25 mg u pacjentów wymagających ściślejszej kontroli glikemii. Jednocześnie ChPL nie uwzględnia możliwości dzielenia tabletki zawierającej 10 mg empagliflozyny, co umożliwiłoby stosowanie dawki 25 mg dziennie. Tym samym u części pacjentów z brakiem kontroli glikemii leczenie może nie być optymalne.

4.2. Analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analiz skuteczności i bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny w leczeniu skojarzonym z innymi doustnymi lekami hipoglikemizującym (terapia standardowa obejmująca stosowanie: metforminy, pochodnych sulfonilomocznika, inhibitorów DPP-4, agonistów PPAR-γ, agonistów GLP-1) i w monoterapii względem terapii standardowej w połączeniu z placebo. W analizie skuteczności wykorzystano wyniki pochodzące z randomizowanego badania EMPA-REG OUTCOME. Wszystkie wyniki zweryfikowane zostały przez analityków Agencji.

Wyniki w tabelach, dla których uzyskano IS różnicę pomiędzy grupami, zapisano **pogrubioną czcionką**.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W AWA w zakresie skuteczności wnioskowanego leku przedstawiono jedynie wyniki porównania empagliflozyny we wnioskowanej dawce (10 mg) (w analizie wnioskodawcy przedstawiono również wyniki dla dawki 25 mg oraz dla dawki 10 i 25 mg łącznie) i leczenia standardowego w połączeniu z placebo. Uwzględniono również jedynie wyniki dla subpopulacji chorych nieleczonych insuliną, która jest najbardziej zbliżona do populacji wnioskowanej, aczkolwiek uwzględnia również pacjentów stosujących jedynie dietę i wysiłek fizyczny. Ponadto w tabelach przedstawiono wyniki dla istotnych klinicznie punktów końcowych.

Zgony

W zakresie śmiertelności pacjentów w badaniu EMPA-REG OUTCOME uwzględniono wszystkie zgony bez względu na przyczynę, do których doszło w okresie leczenia i obserwacji.

Wyniki dotyczące niniejszego porównania pochodzą z abstraktu konferencyjnego Jurišić-Eržen 2016 oraz niepublikowanego Clinical Trial Report (CTR) udostępnionego przez wnioskodawcę.

W badaniu stosowanie EMPA-10 wiązało się z istotnym statystycznie niższym ryzykiem zgonu bez względu na przyczynę w porównaniu ze stosowaniem leczenia standardowego w połączeniu z placebo.

Tabela 14. Analiza skuteczności EMPA-10 vs STD+PBO w populacji nieleczonej insuliną – zgony

Punkt końcowy	EMPA-10		STD+PBO		HR (95% CI) [%]	p
	N	n (%)	N	n (%)		
Zgon bez względu na przyczynę*	1213		1198			

*dla okresu leczenia i obserwacji (mediana okresu obserwacji dla EMPA -3,2 lata, STD+PBO – 3,1 lat)

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Ocena ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych dla dawki EMPA wynoszącej 10 mg w populacji pacjentów nieleczonych insuliną przeprowadzono dla złożonych punktów końcowych: 3P-MACE (zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar mózgu) oraz 4P-MACE (zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar mózgu, lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej). Analizie poddano również występowanie poszczególnych zdarzeń sercowo-naczyniowych: zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca i udaru mózgu. Dane dotyczące częstości zdarzeń i parametru HR zaczerpnięto z niepublikowanego dokumentu CTR.

Istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej terapii odnotowano dla zgonów sercowo-naczyniowych. Nie zaobserwowano znamienności statystycznej różnic dla pozostałych punktów końcowych.

Tabela 15. Analiza skuteczności EMPA-10 vs STD+PBO w populacji nieleczonej insuliną – zdarzenia sercowo-naczyniowe

Punkt końcowy	EMPA-10		STD+PBO		HR (95% CI) [%]	p
	N	n (%)	N	n (%)		
3P-MACE	1213		1198			
4P-MACE	1213		1198			
Zgon sercowo-naczyniowy	1213		1198			
Zawał serca (zakończony zgonem, bądź nie), z wyłączeniem zawałów niemych	1213		1198			
Udar mózgu (zakończony zgonem, bądź nie)	1213		1198			

Punkty końcowe związane z niewydolnością serca

Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść terapii z zastosowaniem empagliflozyny w dawce 10 mg vs terapia standardowa w połączeniu z placebo w zakresie hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu sercowo-naczyniowego oraz samej hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Tabela 16. Analiza skuteczności EMPA-10 vs STD+PBO w populacji nieleczonej insuliną – niewydolność serca

Punkt końcowy	EMPA-10		STD+PBO		HR (95% CI) [%]	p
	N	n (%)	N	n (%)		
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy*	1213		1198			
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	1213		1198			

*punkt końcowy nie uwzględnia udaru mózgu zakończonego zgonem

W badaniu EMPA-REG OUTCOME raportowano również różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej podawanej w dawce 10 mg pacjentom nieleczonym wcześniej insuliną dla punktów końcowych nieistotnych klinicznie, obejmujących:

- zmniejszenie ryzyka nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii (zdarzenie mikronaczyniowe) o [redacted] (Clinical Trial Report);
- o 0,38% większe zmniejszenie zawartości HbA_{1c} po 164 tygodniach leczenia w porównaniu z grupą kontrolną (**MD (95% CI) = -0,38 [-0,50; -0,26]; p <0,0001**) (analizę przeprowadzono z dopasowaniem poziomu zmiennych zakłócających) (Jurišić-Eržen 2016);
- o 1,3 % większe zmniejszenie masy ciała po 164 tygodniach leczenia w porównaniu z grupą kontrolną (**MD (95% CI) = -1,3 [-1,8; -0,8]; p <0,0001**) (analizę przeprowadzono z dopasowaniem poziomu zmiennych zakłócających) (Jurišić-Eržen 2016);

W badaniu nie zaraportowano wyników dla innych punktów końcowych dla leku Jardiance stosowanego we wnioskowanej dawce i w populacji nieleczonej wcześniej insuliną. Niemniej analitycy Agencji zdecydowali się na przedstawienie skrótowo wyników dotyczących dodania leków hipoglikemizujących, hipotensyjnych i hipolipemizujących oraz leków przeciwzakrzepowych w całej populacji badania EMPA-REG w okresie ok. 3 letnim. W badaniu wykazano, iż populacja stosująca empagliflozynę bez względu na dawkę i wcześniejsze leczenie insuliną istotnie statystycznie rzadziej wymagała ordynacji dodatkowych leków hipoglikemizujących, w tym: metforminy pochodnej sulfonilomocznika, inhibitorów DPP-4, agonisty PPAR-γ, agonisty GLP-1 i insuliny w trakcie trwania badania niż pacjenci stosujący standardową terapię w połączeniu z placebo. Ponadto istotnie statystycznie rzadziej w tej grupie pacjentów dodawano lek hipoglikemizujący i/lub intensyfikowano dotychczasowe leczenie w fazie leczenia.

Ponadto u pacjentów stosujących wnioskowaną interwencję w okresie ok. 3-letnim istotnie statystycznie rzadziej ordynowano dowolny lek hipotensyjny, inhibitory konwertazy angiotensyny, leki beta-adrenolityczne, leki moczopędne, antagonistów wapnia, antagonistów receptorów aldosteronowych. Istotności statystycznej nie osiągnięto dla innych leków i inhibitorów reniny.

Istotnie statystycznie wyniki na korzyść empagliflozyny w porównaniu z placebo osiągnięto również dla ordynacji dodatkowych leków hipolipemizujących: fibratów i innych leków. Natomiast wyniki dotyczące częstości przyjmowania dowolnego leku hipolipemizującego, statyn, ezetymibu i kwasu nikotynowego nie były istotne statystycznie.

W zakresie ordynacji dodatkowych leków przeciwzakrzepowych nie odnotowano IS różnic w zakresie dodania dowolnego leku przeciwzakrzepowego, kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu. Jedyną IS różnicę na korzyść interwencji wnioskowanej odnotowano dla dodatkowej ordynacji antagonistów witaminy K.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 3.4. AKL wnioskodawcy.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpieczeństwa stosowania leku Jardiance względem bezpieczeństwa terapii standardowej w połączeniu z placebo zostało wykonane na podstawie badania EMPA-REG OUTCOME. W AKL wnioskodawcy częstość zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych lekiem Jardiance podano dla grupy łącznej stosującej lek, grupy stosującej lek we wnioskowanej dawce – 10 mg oraz grupy pacjentów przyjmującej lek w dawce 25 mg.

W niniejszej analizie analitycy Agencji zdecydowali się na przedstawienie najważniejszych wyników otrzymanych dla wnioskowanej dawki leku – 10 mg, ale w szerszej populacji obejmującej pacjentów zarówno leczonych, jak i nieleczonych insuliną. Przedstawiono punkty końcowe, które wystąpiły u przynajmniej jednego pacjenta niezależnie od jego przynależności do grupy badanej lub kontrolnej.

Tabela 17. Analiza bezpieczeństwa empagliflozyna vs leczenie standardowe + placebo – EMPA -REG OUTCOME (dane obejmują okres leczenia + 7 dni po zakończeniu terapii) (dane pochodzą z dokumentu Trial synopsis)

Punkt końcowy	EMPA-10 N = 2345	STD+PBO N = 2333	RR (95% CI); p	RD (95% CI); p	NNT/NNH (95% CI)	
	n (%)	n (%)				
Zdarzenia niepożądane ogółem, według nasilenia i ciężkości						
Zdarzenie niepożądane (dowolne)	2112 (90,1)	2139 (91,7)	0,98 (0,96; 1,00) p = 0,0544	-0,02 (-0,03; 0,00) p = 0,0542		
Poważne zdarzenie niepożądane	536 (22,9)	592 (25,4)	0,90 (0,81; 1,00) p = 0,0443	-0,03 (-0,05; 0,00) p = 0,0440	40 (21; 1491)	
Ciężkie zdarzenie niepożądane (dowolne)	876 (37,4)	988 (42,3)	0,88 (0,82; 0,95) p = 0,0005	-0,05 (-0,08; -0,02) p = 0,0005	21 (13; 46)	
Ciężkie zdarzenie niepożądane – zgon	97 (4,1)	119 (5,1)	0,81 (0,62; 1,05) p = 0,1169	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1161	-	
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	416 (17,7)	453 (19,4)	0,91 (0,81; 1,03) p = 0,1405	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1402	-	
Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym lekiem [^]	666 (28,4)	549 (23,5)	1,21 (1,09; 1,33) p < 0,001	0,05 (0,02; 0,07) p < 0,001	21 (14; 43)	
Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI)						
• Epizody hipoglikemii						
Potwierdzony epizod hipoglikemii*	656 (28,0)	650 (27,9)	1,00 (0,92; 1,10) p = 0,9312	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,9312	-	
Potwierdzony epizod hipoglikemii wymagający pomocy medycznej	33 (1,4)	36 (1,5)	0,91 (0,57; 1,46) p = 0,7001	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7000	-	
• Zakażenia dróg moczowo-płciowych						
Zakażenie dróg moczowych	426 (18,2)	423 (18,1)	1,00 (0,89; 1,13) p = 0,9751	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9751	-	
u mężczyzn**	180 (10,9)	158 (9,4)	1,16 (0,95; 1,42) p = 0,1562	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,1558	-	
u kobiet***	246 (35,5)	265 (40,6)	0,88 (0,76; 1,00) p = 0,0576	-0,05 (-0,10; 0,00) p = 0,0572	-	
Powikłane zakażenie dróg moczowych****	34 (1,4)	41 (1,8)	0,83 (0,53; 1,30) p = 0,4032	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4025	-	
Powikłane zakażenie dróg moczowych – hasła według	Zakażenie dróg moczowych	13 (0,6)	16 (0,7)	0,81 (0,39; 1,68) p = 0,5676	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5670	-
	Urosepsa (posocznica)	6 (0,3)	3 (0,1)	1,99 (0,50; 7,95)	0,00 (0,00; 0,00)	-

Punkt końcowy		EMPA-10 N = 2345	STD+PBO N = 2333	RR (95% CI); p	RD (95% CI); p	NNT/NNH (95% CI)
		n (%)	n (%)			
MedDRA	moczowa)			p = 0,3301	p = 0,3201	
	Odmiedniczkowe zapalenie nerek	3 (0,1)	4 (0,2)	0,75 (0,17; 3,33) p = 0,7012	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7003	-
	Przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek	4 (0,2)	10 (0,4)	0,40 (0,12; 1,27) p = 0,1189	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1065	-
	Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	7 (0,3)	6 (0,3)	1,16 (0,39; 3,45) p = 0,7885	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7883	-
	Zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	2 (0,1)	0,20 (0,01; 4,14) p = 0,2972	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2474	-
	Zakażenie nerek	1 (0,0)	2 (0,1)	0,50 (0,05; 5,48) p = 0,5685	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5609	-
	Bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	1 (0,0)	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,4990	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4786	-
	Zapalenie pęcherza moczowego wywołane przez pałeczkę okrężnicy	0 (0,0)	1 (0,0)	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,4990	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4786	-
	Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	1 (0,0)	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,4990	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4786	-
	Zapalenie nerek	1 (0,0)	0 (0,0)	2,98 (0,12; 73,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4798	-
Zakażenie narządów płciowych		153 (6,5)	42 (1,8)	3,62 (2,59; 5,07) p < 0,0001	0,05 (0,04; 0,06) p < 0,0001	22 (18; 28)
u mężczyzn**		89 (5,4)	25 (1,5)	3,62 (2,33; 5,61) p < 0,0001	0,04 (0,03; 0,05) p < 0,0001	26 (20; 38)
u kobiet***		64 (9,2)	17 (2,6)	3,55 (2,10; 6,00) p < 0,0001	0,07 (0,04; 0,09) p < 0,0001	16 (11; 25)
• Inne zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu						
Zmniejszenie objętości płynów		115 (4,9)	115 (4,9)	0,99 (0,77; 1,28) p = 0,9682	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9682	-
Ostra niewydolność nerek		121 (5,2)	155 (6,6)	0,78 (0,62; 0,98) p = 0,0318	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,0312	68 (36; 748)
Ostre uszkodzenie nerek		26 (1,1)	37 (1,6)	0,70 (0,42; 1,15) p = 0,1591	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1569	-
Cukrzycowa kwasica ketonowa		3 (0,1)	1 (0,0)	2,98 (0,31; 28,67) p = 0,3435	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,3189	-
Incident zakrzepowo-zatorowy		9 (0,4)	20 (0,9)	0,45 (0,20; 0,98) p = 0,0447	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,0392	212 (109; 4276)
Złamanie kości		92 (3,9)	91 (3,9)	1,01 (0,76; 1,34) p = 0,9681	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9681	-

*punkt końcowy nie został podany w analizie wnioskodawcy. Wyniki dla zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem podano na podstawie dokumentu Trial synopsis, dostępnego na stronie http://www.trials.boehringer-ingelheim.com/public/trial_results_documents/1245/1245.25_c02695839-01_DR.pdf#page=1 (data dostępu: 14.04.2017 r.). Istnienie związku pomiędzy wystąpieniem zdarzenia a podawanym lekiem oceniane było w badaniu przez badacza.

*stężenie glukozy < 70 mg/dl (3,9 mmol/l) lub hipoglikemia wymagająca pomocy medycznej

**odsetek i parametry EBM obliczono dla populacji mężczyzn (EMPA-10: 1653; STD+PBO: 1680)

*** odsetek i parametry EBM obliczono dla populacji kobiet (EMPA-10: 692; STD+PBO: 653)

****powikłane zakażenie dróg moczowych obejmuje: odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznicę moczową lub ciężkie zdarzenie spójne z definicją zakażenia dróg moczowych

Istotną statystycznie różnicę na korzyść empagliflozyny otrzymano dla poważnych i ciężkich zdarzeń niepożądanych. Zaznaczenia jednak wymaga, iż przedział ufności dla poważnych zdarzeń niepożądanych znajdował się na granicy istotności, gdyż górna jego granica zawierała wartość 1. U pacjentów stosujących empagliflozynę istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie placebo występowała ostra niewydolność nerek oraz incydenty zakrzepowo-zatorowe. Natomiast zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym lekiem oraz zakażenia narządów płciowych u obydwóch płci występowały istotnie statystycznie częściej u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię.

Wnioskodawca przeprowadził również ocenę punktów końcowych w zakresie hipoglikemii (potwierdzony epizod hipoglikemii, objawowy epizod hipoglikemii przy stężeniu glukozy we krwi < 54 mg/dl oraz potwierdzony epizod hipoglikemii wymagający pomocy medycznej) w populacji pacjentów stosujących empagliflozynę w dawce 10 mg, nieleczonych uprzednio insuliną. W zakresie żadnego z ww. punktów końcowych nie osiągnięto istotnej statystycznie różnicy.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił poszerzoną porównawczą ocenę bezpieczeństwa empagliflozyny vs placebo na podstawie 9 badań, które różniły się terapią podstawową, do której dodawano ocenianą interwencję. Do analizy włączono badanie EMPA-REG METSU (metformina i pochodne sulfonilomocznika), EMPA-REG MET, Rosenstock 2013 i Ross 2015, w których pacjenci stosowali metforminę, badanie EMPA-REG PIO – pioglitazon i piglitazon w połączeniu z metforminą, Søfteland 2016, w którym pacjentom podawano linagliptynę i metforminę, oraz badania EMPA-REG MONO, EMPA-REG DOCEJAPAN i Ferrannini 2013, w których pacjenci stosowali interwencje porównywane w monoterapii. W powyższych badaniach nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości AE ogółem. Badania te potwierdziły wyniki badania EMPA-REG OUTCOME w zakresie istotnego statystycznie wyższego ryzyka zdarzeń związanych z zakażeniami narządów płciowych.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny w dawce 10 mg.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Wnioskodawca przedstawił informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne w oparciu o dane Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz amerykańskiej Agencji ds. Leków (FDA). Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 17.01.2017 r. Analitycy Agencji przedstawili poniżej najważniejsze informacje dotyczące bezpieczeństwa zawarte w ChPL leku Jardiance, na stronie URPL, FDA i EMA/Eudra Vigilance.

ChPL

Produkt leczniczy Jardiance podlega dodatkowemu monitorowaniu przez organy Unii Europejskiej, w celu jak najsprawniejszego gromadzenia informacji na temat bezpieczeństwa.

Przeciwwskazaniem do stosowania empagliflozyny jest schyłkowa niewydolność nerek i terapia nerkozastępcza. Produktu Jardiance nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej. Rozpoczynania terapii empagliflozyną nie zaleca się również u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby i u osób powyżej 85 r.ż. Brak jest również danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leku w populacji dzieci i młodzieży.

W ChPL zamieszczono informację, iż w trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu inhibitorów SGLT2, w tym empagliflozyny zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej, w tym przypadki zagrażające życiu.

Do bardzo częstych działań niepożądanych ($\geq 1/10$) wymienionych w ChPL należy hipoglikemia (przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną). Częste działania niepożądane ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), zgłaszane u pacjentów przyjmujących empagliflozynę obejmują: kandydozę pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołądki i inne zakażenia narządów płciowych, zakażenie dróg moczowych, pragnienie, świąd (uogólniony) oraz zwiększone oddawanie moczu.

EMA i baza ADRR (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków)

Na stronie EMA poinformowano, iż najczęstszym zdarzeniem niepożądanym (występuje u $> 1/10$ pacjentów) związanym ze stosowaniem empagliflozyny w połączeniu z insuliną lub pochodnymi sulfonilomocznika jest hipoglikemia.

Zgodnie z odnalezionymi 18 kwietnia 2017 r. informacjami, w bazie ADRR zgłoszono 845 podejrzewanych działań niepożądanych leku Jardiance. Analizując poniższe dane należy pamiętać, że baza ADRR zawiera informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych, które wystąpiły po zastosowaniu leku, ale które nie muszą być związane z jego przyjmowaniem lub wywołane przez jego działanie.

Najczęściej zgłaszano zdarzenia niepożądane dotyczące metabolizmu i odżywiania (cukrzycowa kwasica ketonowa została zgłoszona u 231, natomiast kwasica ketonowa u 97 pacjentów), zakażeń i zarażeń, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz chorób nerek i układu moczowego.

FDA

Na stronach FDA odnaleziono artykuł informujący o zaakceptowaniu wskazania leku Jardiance uwzględniającego choroby sercowo-naczyniowe u osób chorych na cukrzycę. W dokumencie tym jako istotne zdarzenia niepożądane wymieniono: odwodnienie, kwasicę ketonową, ciężkie infekcje dróg moczowych i narządów płciowych. W lipcu 2016 r. do informacji o leku wprowadzono ostrzeżenie dotyczące możliwości wystąpienia kwasicy ketonowej, która jest stanem zagrażającym życiu. Zalecono monitorowanie stężenia ciał ketonowych w przypadku wystąpienia objawów kwasicy, nawet w przypadku braku podwyższenia poziomu cukru we krwi. W innym komunikacie z 2015 r., dotyczącego inhibitorów SGLT-2 wskazano na ryzyko ciężkiego zakażenia dróg moczowych i odmiedniczkowego zapalenia nerek.

W analizie wnioskodawcy wskazano, iż w dokumencie FDA z 2016 r. opisującym empagliflozynę podano, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z jej stosowaniem są zakażenia dróg moczowych i grzybicze zakażenia żeńskich narządów płciowych. Poinformowano również o możliwości wystąpienia kwasicy ketonowej i konieczności zaprzestania terapii tym lekiem w momencie podejrzenia jej wystąpienia lub tymczasowego przerwania leczenia w sytuacji klinicznej, która może doprowadzić do wystąpienia kwasicy ketonowej. Zalecono również przerwanie terapii w przypadku ciężkiego uszkodzenia nerek lub pogorszenia ich funkcjonowania. Podczas stosowania empagliflozyny zalecono także monitorowanie oraz odpowiednie leczenie niedociśnienia, posocznicy moczowej, odmiedniczkowego zapalenia nerek, zwiększonego stężenia LDL-C i grzybiczych zakażeń narządów płciowych. W celu zredukowania ryzyka wystąpienia hipoglikemii podczas rozpoczęcia terapii empagliflozyną należy zmniejszyć dawki leków zwiększających wydzielanie insuliny lub stosowanej insuliny.

URPL

Na stronach URPL odnaleziono dokument z 26 lutego 2016 r. wydany przez EMA dotyczący minimalizacji ryzyka wystąpienia kwasicy ketonowej. Wskazano w nim na możliwość wystąpienia kwasicy u pacjentów, u których poziom glukozy nie jest wysoki, co może wpływać na opóźnienie diagnozy i leczenia. EMA zaleciła aktualizację informacji o bezpieczeństwie i wskazanie jako rzadkiego działania niepożądanego kwasicy ketonowej. Zalecono, aby w przypadku podejrzenia tego schorzenia lub w przypadku jego wystąpienia zaprzestać leczenia z zastosowaniem SGLT-2. Również pacjenci przechodzący poważne operacje lub

przebywający w szpitalu w związku z poważną chorobą powinni tymczasowo przerwać leczenie. Wskazano również, iż korzyści ze stosowania tego typu leków w cukrzycy typu 2 przewyższają ryzyko.

W polskich komunikatach dostępnych na stronie URPL wskazano również, iż włączanie terapii SGLT-2 u pacjentów, u których wystąpiła już kwasica ketonowa, nie jest zalecane oraz, że pacjenci hospitalizowani mogą wznowić terapię po ustabilizowaniu ich stanu.

4.3. Komentarz Agencji

Celem leczenia cukrzycy jest osiągnięcie optymalnego poziomu glikemii i redukcja ryzyka powikłań dzięki wdrożeniu odpowiedniej diety, aktywności fizycznej i farmakoterapii. Zgodnie z polskimi i zagranicznymi wytycznymi początkowo terapia farmakologiczna prowadzona jest pojedynczym lekiem, natomiast w przypadku braku powodzenia leczenia do terapii włączane są kolejne produkty lecznicze. Wytyczne wskazują na możliwość jednoczesnego stosowania trzech leków. W przypadku braku uzyskania kontroli glikemii rozpoczynana jest insulinoiterapia. W AKL wnioskodawca dokonał porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii empagliflozyną w monoterapii i terapii złożonej ze standardowym leczeniem w połączeniu z placebo u pacjentów z cukrzycą typu 2 z nieprawidłową kontrolą glikemii i ryzykiem sercowo-naczyniowym. W analizowanym badaniu pacjenci z grupy placebo uzyskali gorszą kontrolę glikemii niż pacjenci w grupie przyjmującej empagliflozynę, co rodzi wątpliwości odnośnie prowadzenia optymalnej terapii przeciwcukrzycowej w tej grupie pacjentów. Należy zwrócić uwagę na możliwe ograniczenia optymalizacji terapii w ramieniu placebo. Można przypuszczać, iż lekarze z uwagi na wytyczne kliniczne, ograniczające maksymalną liczbę stosowanych leków do trzech, mogli odstępować od dodawania kolejnych leków do terapii w przypadku terapii trójlekowej. Zdaniem Agencji komparator dla niniejszego leku powinno stanowić standardowe leczenie taką samą liczbą leków hipoglikemizujących. Ponadto oceniany lek powinien zgodnie z wnioskiem refundacyjnym być stosowany jedynie w leczeniu skojarzonym, a nie w monoterapii. Ważnym ograniczeniem włączonego do głównej analizy badania jest również fakt, iż pierwszorzędowy punkt końcowy był w nim analizowany w populacji łączonej pacjentów przyjmujących empagliflozynę w dawce 10 mg i 25 mg oraz pacjentów przyjmujących i nieprzyjmujących insuliny. Wyniki dotyczące skuteczności, uzyskane dla pacjentów uprzednio nieleczonych insuliną i stosujących dawkę 10 mg, uzyskano z niepublikowanego dokumentu Clinical Trial Report. Ponadto brak jasno sprecyzowanych zasad leczenia czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w badaniu nie pozwala na jednoznaczną ocenę efektywności empagliflozyny w zakresie redukcji ryzyka zgonów sercowo-naczyniowych.

Analiza skuteczności wykazała, że stosowanie empagliflozyny w dawce 10 mg w monoterapii i w skojarzeniu z leczeniem standardowym wpływa na istotne statystycznie zmniejszenie śmiertelności bez względu na przyczynę oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Ponadto pacjenci przyjmujący empagliflozynę w porównaniu z grupą pacjentów leczonych terapią standardową w połączeniu z placebo istotnie statystycznie rzadziej byli hospitalizowani z powodu niewydolności serca lub z powodu niewydolności serca i zgonu sercowo-naczyniowego. U chorych leczonych empagliflozyną istotnej statystycznie redukcji uległo również ryzyko nefropatii, poziom HbA1c oraz masa ciała.

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych wnioskodawca włączył 13 opracowań. W analizowanych przeglądach wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów stosujących empagliflozynę w porównaniu do komparatorów.

W ocenie bezpieczeństwa otrzymano istotne statystycznie wyniki wskazujące na redukcję ryzyka związanego ze stosowaniem empagliflozyny w przypadku: poważnych zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ostrej niewydolności nerek i incydentów zakrzepowo-zatorowych. Istotnie statystycznie częściej terapia empagliflozyną prowadziła do wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym lekiem oraz zakażeń narządów płciowych (ponad 3,5 krotnie większe ryzyko). 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.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel

Cel analizy stanowi określenie opłacalności stosowania leku Jardiance (empagliflozyna) u 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).

Interwencje

- Jardiance (empagliflozyna) 10 mg + standardowa terapia przeciwcukrzycowa (EMPA + STD)
- Standardowa terapia przeciwcukrzycowa (STD)

Perspektywa

- NFZ
- wspólna (NFZ + pacjent)

Technika analityczna

- analiza kosztów-efektywności (CEA)
- analiza kosztów-użyteczności (CUA)

Horyzont czasowy

W analizie podstawowej CUA wnioskodawcy przyjęto dożywotni horyzont czasowy, ze względu na fakt, że wyniki i koszty wnioskowanej technologii ujawniają się w ciągu całego życia chorego.

Model analizy kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności

Wnioskodawca dostarczył model przygotowany w skrócie programu MS Excel. Model ten jest zaadaptowaną wersją modelu globalnego wnioskodawcy.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modeli symulacji zdarzeń dyskretnych, przeprowadzonych z poziomu pacjenta, uwzględniających wpływ różnic w charakterystyce poszczególnych pacjentów na wyniki zdrowotne i koszty leczenia. Na wyjściową charakterystykę pacjenta, zaczerpniętą z badania EMPA-REG OUTCOME składa się 16 parametrów ciągłych i dychotomicznych: wiek, płeć, BMI (powyżej lub poniżej 30 kg/m²), historia udaru mózgu, historia zawału serca, pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG), wielonaczyniowa choroba wieńcowa (MCAD), jednonaczyniowa choroba wieńcowa (SVCAD), choroba naczyń obwodowych (PAD), umiarkowane/ciężkie uszkodzenie nerek (eGFR < 60 ml/min), łagodne uszkodzenie nerek (eGFR równe 60-90 ml/min), region geograficzny – kolejno: Afryka, Azja, Europa, Ameryka Łacińska.

Każdy potencjalny czynnik predykcyjny testowano w jednoczynnikowym modelu regresji celem oceny jego związku z punktem końcowym. Do kolejnego etapu zakwalifikowano zmienne istotnie związane z czasem przeżycia (przyjmując poziom istotności statystycznej $p < 0,2$) oraz kilka kluczowych zmiennych stanowiących znane czynniki ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych bez względu na istotność statystyczną efektu.

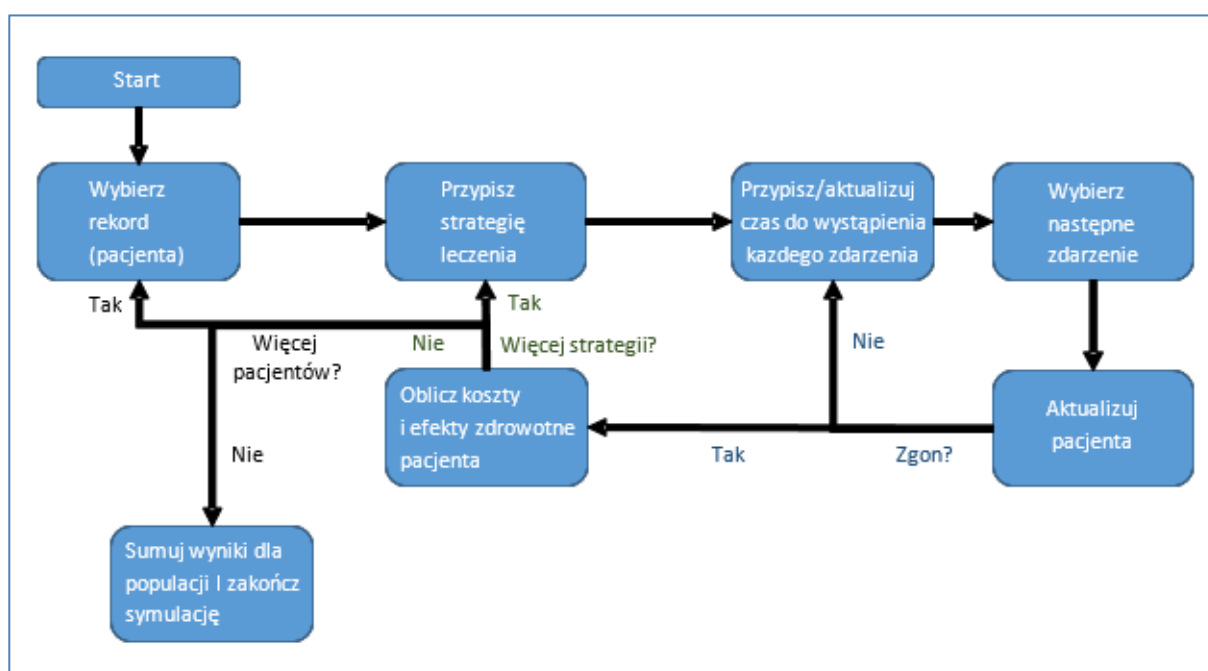
Istotne zmienne połączono następnie w wieloczynnikowym modelu regresji, który redukowano usuwając zmienne nieistotne na poziomie $p < 0,2$. W ostatecznym modelu użyto jedynie zmienne istotnie związane z czasem przeżycia oraz inne ważne czynniki o znaczącym efekcie, które przedstawiono wraz z oszacowaniami parametrów w tabeli poniżej. W każdym z modeli zachowano także zmienną określającą rodzaj leczenia (empagliflozyna i standardowa terapia przeciwcukrzycowa). Zmienne uwzględnione w danym modelu wraz z oszacowaniem parametru dla tej zmiennej przedstawiono w rozdziale 3.4 AE wnioskodawcy.

Do zdarzeń uwzględnionych w modelach, które stanowią punkty końcowe, należą:

- zawał serca niezakończony zgonem – rozkład wykładniczy;
- udar mózgu niezakończony zgonem – rozkład Weibulla;
- hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej – rozkład wykładniczy,
- hospitalizacja z powodu niewydolności serca – rozkład Weibulla;
- przemijający napad niedokrwienny mózgu – rozkład wykładniczy;
- rewaskularyzacja mięśnia sercowego – rozkład wykładniczy;
- zgon sercowo-naczyniowy – rozkład Weibulla;
- progresja do makroalbuminurii – rozkład Gompertza;
- uszkodzenie nerek – rozkład wykładniczy;
- niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej) – rozkład wykładniczy.

Z racji tego, że czas pomiędzy kolejnymi zdarzeniami jest wyznaczany w sposób ciągły poprzez losowanie z rozkładów czasu do wystąpienia zdarzeń, nie ma cykli o określonym czasie. Stany zdrowotne modelu są określone przez kolejne zdarzenia i nie wykluczają się wzajemnie. Zachowywana jest historia wcześniejszych zdarzeń.

Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy [źródło: AE wnioskodawcy, str. 26]



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

W modelu wykorzystano dane z różnych źródeł. Elementy modelu oraz źródło danych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18 Źródła danych dla kluczowych parametrów modelu ekonomicznego – źródło: AE wnioskodawcy

Grupa parametrów modelu	Źródło danych
Charakterystyka populacji	Badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i> (główna publikacja: <i>Zinman 2015</i>), zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego
Czas do wystąpienia zdarzeń klinicznych (powikłania cukrzycy, śmiertelność z powodu powikłań)	Badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i> (główna publikacja: <i>Zinman 2015</i>), zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego
Śmiertelność z przyczyn niezwiązanych z cukrzycą	Trwanie życia w Polsce (publikacja GUS)
Koszty empagliflozyny	Informacja otrzymana od wnioskodawcy
Koszty powikłań cukrzycy	Na podstawie przeglądu publikowanych badań i analiz HTA
Użyteczności stanów zdrowia	Na podstawie przeglądu systematycznego publikowanych badań: <i>Clarke 2002, Sullivan 2016, Glasziou 2007, Wermeling 2012</i>
Dyskontowanie kosztów i wyników	Wytyczne AOTMiT 2016

Skuteczność kliniczna

Parametrami skuteczności porównywanych strategii leczenia są w modelu częstości zdarzeń klinicznych związanych z powikłaniami cukrzycy: zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, przemijający napad niedokrwienności mózgu, rewaskularyzacja mięśnia sercowego, zgon sercowo-naczyniowy, progresja do makroalbuminurii, uszkodzenie nerek, niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej). W modelu poprzez ekstrapolację wyników z okresu obserwacji badania klinicznego na horyzont dożywności porównywano skuteczność stosowanych interwencji w horyzoncie długookresowym. W modelu nie uwzględniono rzadkich powikłań tj. utraty wzroku czy amputacji, a częstość zdarzeń zaawansowanej mikroangiopatii była zbyt niska, aby możliwe było ich uchwycenie w badaniu.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono wyłącznie koszty medyczne, bezpośrednie. W analizie podstawowej uwzględniono koszty empagliflozyny oraz leczenia powikłań cukrzycy. Uwzględniono również koszty innych leków przeciwcukrzycowych, zgodnie z obwieszczeniem MZ z 23 lutego 2017 r. Szczegółowe koszty leków przedstawia Tabela 26. Przyjęte w analizie koszty dobowe i roczne standardowego doustnego leczenia przeciwcukrzycowego, insulinoterapii i empagliflozyny w zł

Koszt leku Jardiance

Założono, iż lek Jardiance zostanie włączony do nowej grupy limitowej i będzie dostępny za odpłatnością 30%. Przyjęto cenę zbytu netto wynoszącą [] zł za opakowanie zawierające 28 tabletek po 10 mg empagliflozyny.

Tabela 19. Dzienny koszt terapii empagliflozyną – źródło AE wnioskodawcy

Nazwa produktu leczniczego	RSS	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Jardiance	Bez RSS	[] zł/dzień	[] zł/dzień
	Z RSS	[] zł/dzień	[] zł/dzień

Koszty powikłań cukrzycy

Koszty powikłań cukrzycy zostały oszacowane na podstawie opublikowanych badań oceniających koszty leczenia danego powikłania w warunkach polskich oraz na podstawie analiz kosztów będących elementem analiz ekonomicznych farmakoterapii cukrzycy dostępnych w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT. Koszty te zostały skorygowane o wskaźnik towarów i usług konsumpcyjnych (CPI).

Tabela 20. Koszty powikłań – źródło AE wnioskodawcy

Powikłanie cukrzycy typu 2	Koszt epizodu	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Zawał serca niezakończony zgonem	11 861,55 zł	11 963,93 zł
Udar mózgu niezakończony zgonem	17 357,52 zł	17 361,90 zł
Niestabilna dławica piersiowa	824,49 zł	848,64 zł
Niewydolność serca	5 602,40 zł	5 605,82 zł
Przemijający napad niedokrwienny mózgu	3 304,73 zł	3 304,73 zł
Rewaskularyzacja mięśnia sercowego	7 758,32 zł	7 758,32 zł
Zgon z powodów sercowo-naczyniowych	4 827,85 zł	4 827,85 zł
Rozwinięcie się makroalbuminurii	0 zł	0 zł

Populacja

Populacją docelową dla ocenianej technologii są pacjenci z cukrzycą typu 2 stosujący leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z brakiem kontroli glikemii 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).

W badaniu EMPA-REG OUTCOME, stanowiącym podstawowe źródło danych o skuteczności porównywanych interwencji w modelu ekonomicznym – empagliflozyna + STD vs STD wykorzystano dane dotyczące populacji obejmującej zarówno pacjentów leczonych insuliną - 52% populacji całkowitej badania, jak i nieleczonych insuliną – 48%. Ze względu na fakt, że wykazano zbliżoną skuteczność empagliflozyny w obu podgrupach – chorych leczonych i nieleczonych insuliną, potwierdzoną w teście interakcji, populację z badania klinicznego uznano za zbliżoną do wnioskowanej. Szczegółowa charakterystyka obu populacji została omówiona w rozdziale 1.3.7.1 AE wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

Zestaw użyteczności zostały wyznaczone w oparciu o niezależny przegląd systematyczny badań użyteczności stanów zdrowia w cukrzycy.

Uwzględniono badania, w których użyteczności oceniano z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D. W analizie podstawowej wykorzystano zestaw użyteczności z badania Sullivan 2016.

Tabela 21. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie podstawowej - źródło: AE wnioskodawcy

Stan zdrowotny lub zdarzenie	Wartość	Źródło
Użyteczność podstawowa		
Cukrzyca typu 2 bez powikłań	0,785	Clarke 2002
Utrata użyteczności z powodu wystąpienia powikłań (zdarzeń klinicznych)		
Zawał serca niezakończony zgonem	-0,047	Sullivan 2016
Udar mózgu niezakończony zgonem	-0,060	Sullivan 2016
Niestabilna dławica piersiowa	-0,047	Sullivan 2016

Stan zdrowotny lub zdarzenie	Wartość	Źródło
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	-0,050	Sullivan 2016
Przemijający napad niedokrwienności mózgu	-0,070	Sullivan 2016
Rewaskularyzacja mięśnia sercowego	-0,030	Glasziou 2007, Wermeling 2012
Progresja do makroalbuminurii	-0,038	Sullivan 2016
Uszkodzenie nerek	-0,038	Sullivan 2016
Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej)	-0,038	Sullivan 2016
Korekta użyteczności w przypadku wystąpienia wielu powikłań jednocześnie		
Obecność 2 powikłań	0,017	Sullivan 2016
Obecność 3 powikłań	0,042	Sullivan 2016
Obecność 4 powikłań	0,070	Sullivan 2016
Obecność ≥5 powikłań	0,087	Sullivan 2016

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową równą 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 22. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	EMPA + STD	STD	EMPA + STD	STD
	Bez RSS			
Koszt leczenia [zł]	32 077	21 182	38 387	21 203
Koszt inkrementalny [zł]	10 895		17 184	
Efekt [QALY]	7,354	6,544	7,354	6,544
Efekt inkrementalny [QALY]	0,811		0,811	
ICUR [zł/QALY]	13 440		21 198	
	Z RSS			
Koszt leczenia [zł]	30 514	21 182	36 825	21 203
Koszt inkrementalny [zł]	9 332		15 622	
Efekt [QALY]	7,354	6,544	7,354	6,544
Efekt inkrementalny [QALY]	0,811		0,811	
ICUR [zł/QALY]	11 512		19 271	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Jardiance wraz z STD w miejsce samego STD jest droższe, ale bardziej skuteczne. Oszacowany ICUR dla porównania EMPA + STD vs STD wyniósł 13 440 zł/QALY z perspektywy NFZ i 21 198 zł/QALY z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia proponowanego RSS. Uwzględniając RSS oszacowany ICUR jest nieco niższy i wynosi odpowiednio 11 512 zł/QALY z perspektywy NFZ i 19 271 zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (130 002 zł).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progowej¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 1 166,19 zł z perspektywy NFZ i 812,80 zł z perspektywy wspólnej. Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto w wariantach podstawowym, nieuwzględniającym RSS.

Uwzględniając proponowany przez wnioskodawcę RSS wspomniana wartość progowa ceny zbytu netto leku wynosi 1 183,24 zł z perspektywy NFZ i 824,57 zł z perspektywy wspólnej.

W związku z przedstawieniem wyników badania RCT dowodzącego wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Przeprowadzono deterministyczną (AW) i probabilistyczną (PSA) analizę wrażliwości.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości badano wpływ niepewnych wartości parametrów modelu na wynik końcowy analizy podstawowej kosztów-użyteczności. W wariantach minimalnej i maksymalnej skuteczności, wartości współczynników regresji dla empagliflozyny przyjmowano na poziomie odpowiednio górnej i dolnej granicy 95% CI.

We wszystkich wariantach analizy wrażliwości wykazano wyższe wydatki płatnika i dodatkowy efekt zdrowotny dla ocenianej technologii w porównaniu z wariantem podstawowym – jednak za każdym razem ICUR był niższy od progowej opłacalności (130 002 zł).

Największy wpływ na wyniki ma parametr dotyczący skuteczności empagliflozyny w zakresie redukcji powikłań makro- i mikronaczyniowych. W skrajnych pesymistycznych scenariuszach ICUR był wyższy ponad dwukrotnie niż w analizie podstawowej, a w optymistycznych prowadził do zmniejszenia ICUR poniżej 10 tys. zł/QALY z perspektywy płatnika.

W analizie podstawowej wnioskodawca przyjął śmiertelność pacjentów z przyczyn sercowo-naczyniowych na podstawie badania EMPA-REG, natomiast śmiertelność z innych przyczyn na podstawie publikacji Golicki 2015. Zaznaczenia wymaga fakt, iż w analizie ekonomicznej wykazano wpływ stosowania empagliflozyny na zmniejszenie liczby zgonów ogółem o 37%. Wyniki te, zdaniem analityków Agencji, powinny zostać przetestowane w ramach analizy wrażliwości, gdyż długość przeżycia wpływa na czas stosowania leku w ramieniu empagliflozyny, a tym samym na zmianę kosztów po stronie interwencji.

Testowane parametry wraz z ich procentowym wpływem na wartość ICUR przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, bez uwzględnienia RSS.

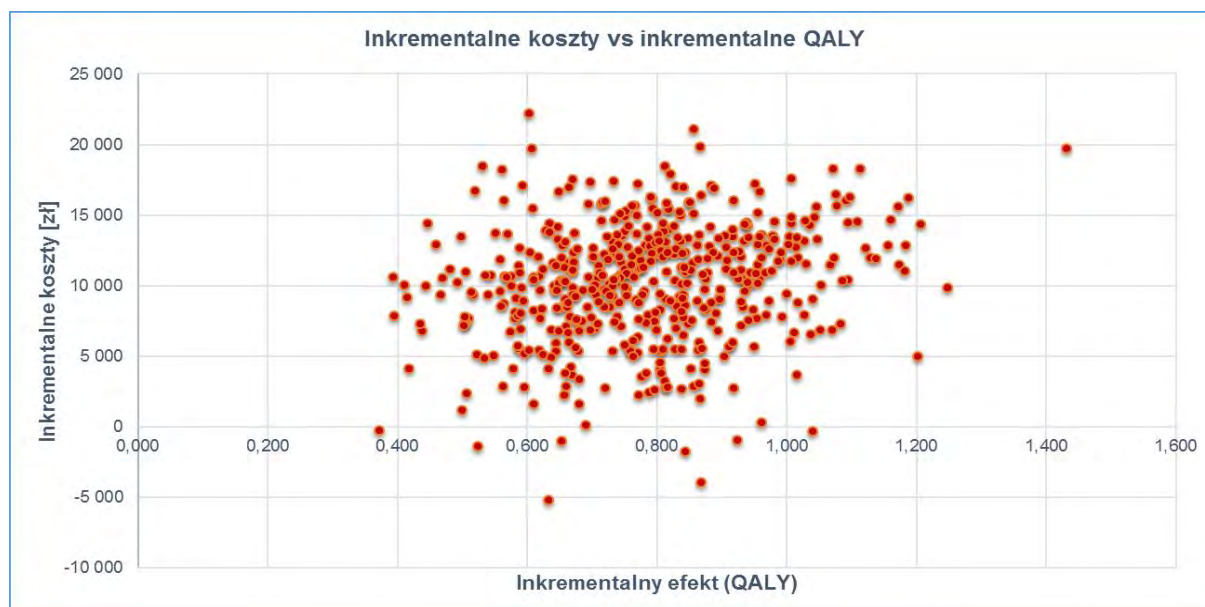
Wariant analizy wrażliwości	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
wariant podstawowy	13 440	-
brak dyskontowania	12 388	-7,8%
horyzont czasowy: 10 lat	32 541	142,1%
minimalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń CV	34 177	154,3%
maksymalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń CV	8 652	-35,6%
minimalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń mikronaczyniowych	27 943	107,9%

¹ 130 002 zł

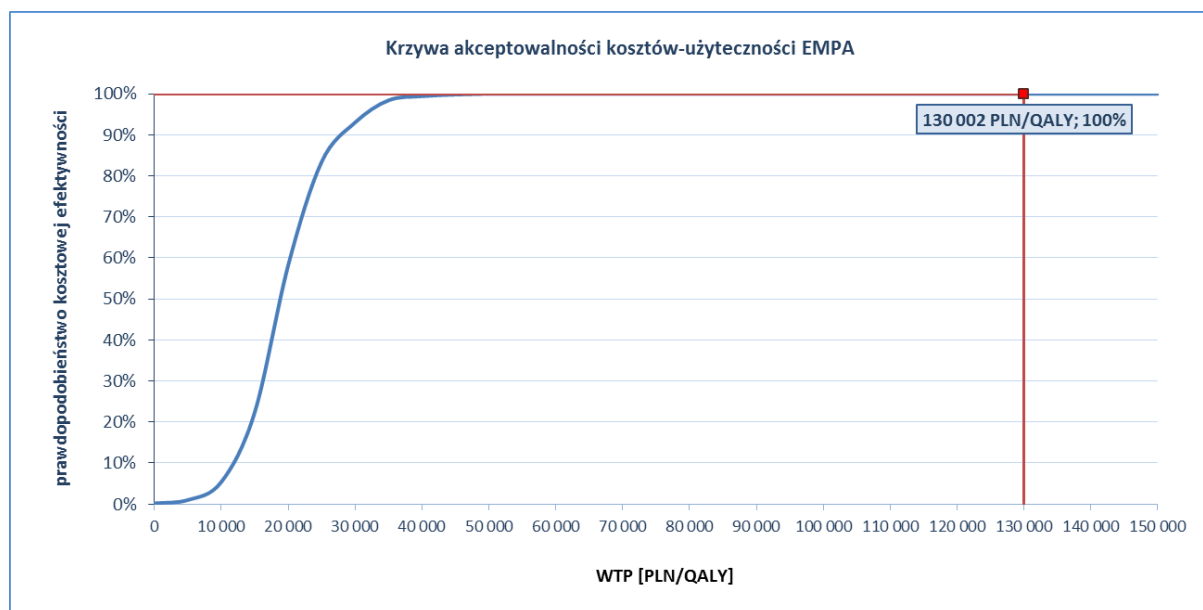
maksymalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń mikronaczyniowych	6 924	-48,5%
skuteczność EMPA z uwzględnieniem punktów istotnych statystycznie	20 620	53,4%
minimalna utrata użyteczności dla powikłań	13 208	-1,7%
maksymalna utrata użyteczności dla powikłań	13 675	1,8%
alternatywny zestaw użyteczności (<i>Beaudet 2014</i>)	14 149	5,3%
użyteczność bazowa z populacji polskiej (<i>Golicki 2015</i>)	13 312	-1,0%
minimalne koszty powikłań	14 069	4,7%
maksymalne koszty powikłań	12 932	-3,8%
uwzględnienie kosztów powikłań w kolejnych latach	17 962	33,6%
uwzględnienie kosztów innych leków przeciwcukrzycowych (wszystkie)	12 683	-5,6%
uwzględnienie kosztów innych leków przeciwcukrzycowych (refundowane)	12 683	-5,6%
dawka EMPA zgodna z DDD	27 019	101,0%
kohorta - chorzy po zawale serca	13 962	3,9%
kohorta - chorzy po udarze mózgu	14 067	4,7%
kohorta - region: Europa	14 384	7,0%

W PSA, wykazano, że dodanie produktu Jardiance do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego jest ze 100% prawdopodobieństwem strategią kosztowo-efektywną przy gotowości do płacenia w wysokości 130 002 zł/QALY zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej, bez i z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Niepewność wyników modelu zobrazowano za pomocą wykresu rozrzutu. Średnie wartości ICUR w PSA były zbliżone do wyników z analizy podstawowej.

Rysunek 2. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego, bez uwzględnienia RSS.



Rysunek 3. Krzywa akceptowalności kosztów-użyteczności EMPA, przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego, bez uwzględnienia RSS.



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	W modelu populację stanowią pacjenci zarówno stosujący, jak i niestosujący insuliny. Natomiast zgodnie z wnioskowanym wskazaniem produkt leczniczy Jardiance miałby być stosowany u pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej insuliny. Niemniej w AKL wnioskodawcy wykazano, iż skuteczność ocenianego leku jest zbliżona u pacjentów przyjmujących i nieprzyjmujących insulinę. 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.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Koszt interwencji jest określony zgodnie z wnioskiem, natomiast skuteczność odnosi się łącznie do empagliflozyny w dawce 10 i 25 mg.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	W analizie ekonomicznej dokonano obliczeń kosztów stosowania standardowej terapii doustnej. Natomiast w analizie klinicznej uwzględniono porównanie stosowania leku Jardiance do terapii standardowej w połączeniu z placebo. Wybór komparatorów skomentowano w rozdziale 3.6 niniejszej analizy.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	W przeglądzie wnioskodawcy dokonano porównania leku Jardiance stosowanego w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym do placebo w połączeniu z leczeniem standardowym. Natomiast wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów, przyjmujących wcześniej terapię hipoglukemizującą. Mogą istnieć wątpliwości, czy terapia stosowana w ramieniu placebo była optymalna, co skomentowano w rozdziale 4.1.4
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywni – cukrzyca typu 2 jest chorobą przewlekłą, wymagającą przez większość czasu jej trwania zaangażowania zasobów systemu ochrony zdrowia.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna i horyzont czasowy

Wybór techniki analitycznej jako analizy kosztów-użyteczności przez wnioskodawcę jest zasadny, ze względu na fakt, iż w analizie klinicznej wykazano wyższość technologii wnioskowanej nad komparatorem – dotychczasową terapią przeciwcukrzycową, m.in. w zakresie pkt. końcowych związanych ze śmiertelnością. Niemniej 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.

Wybór dożywniego horyzontu czasowego należy uznać za właściwy, ze względu na fakt, iż cukrzyca jest chorobą przewlekłą, a koszty terapii i powikłań choroby ponoszone są do końca życia pacjenta.

Ze względu na brak danych długookresowych, oszacowania w dożywnim horyzoncie czasowym są obarczone dużą niepewnością.

Ograniczenia założeń i struktury modelu

Dokument elektroniczny nie daje możliwości powtórzenia obliczeń, na podstawie których oszacowano wartości dla współczynników regresji parametrycznych modeli ryzyka zdarzeń klinicznych, wartości parametrów rozkładu, które zostały oszacowane w pakiecie statystycznym R i SAS.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczeniem wnioskowania na podstawie przeprowadzonej analizy jest fakt, iż skuteczność interwencji została oszacowana na podstawie danych z badania klinicznego, w którym pacjenci przyjmowali różne dawki empagliflozyny – 10 mg i 25 mg, podczas gdy, wnioskowaną interwencją jest empagliflozyna w dawce 10 mg. Wnioskodawca wskazał jednak na brak efektu stosowanej dawki.

Ograniczeniem jest także fakt, że w badaniu, na podstawie którego oparto wyniki analizy ekonomicznej brali udział pacjenci zarówno leczeni, jak i nieleczeni insuliną. W wieloczynnikowych modelach regresji dla czasu do wystąpienia powikłań nie uwzględniano wyjściowego statusu leczenia insuliną jako zmiennej niezależnej. Należy podkreślić, że zgodnie z wnioskiem refundacyjnym empagliflozyna miałyby być stosowana u pacjentów nieleczonych insuliną, co oznacza, że populacja w analizie ekonomicznej nie odpowiada populacji wnioskowanej. Wnioskodawca zwraca jednak uwagę, że wykazano zbliżoną skuteczność empagliflozyny w podgrupach leczonych i nieleczonych insuliną dla pierwszorzędowego i drugorzędowego punktu końcowego. Brak różnic w analizowanych podgrupach potwierdzono w teście interakcji.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych: wykorzystano wartości skrajne i zerowe, testowano powtarzalność wyników przy identycznych wartościach, a także przeprowadzono analizę kodu programu.

Element walidacji wewnętrznej stanowiła deterministyczna analiza wrażliwości (AW), w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian. W każdym wariancie AW wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony.

Wnioskodawca przeprowadził projekcję modelu ekonomicznego w porównaniu z wynikami badania EMPA-REG OUTCOME. Poprzez przeprowadzenie obliczeń w horyzoncie 3-letnim sprawdzono, czy wykorzystane w modelu równania ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wiarygodnie odtwarzają częstości zdarzeń obserwowane w badaniu. Stwierdzono wysoką zgodność wyników badania z projekcjami modelu w ocenie bezwzględnych częstości zdarzeń w obu ramionach leczenia oraz ryzyka względnego dla empagliflozyny.

Analizę konwergencji przeprowadzono porównując stworzony model z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących populacji: zgodnej z wnioskowaną (chorzy ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową), szerszej od wnioskowanej (chorzy obecnością lub bez obecności choroby sercowo-naczyniowej). Odnaleziono 5 badań RCT oceniających skuteczność leków przeciwcukrzycowych w populacji chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Badania te pozwoliły na porównanie projekcji modelu w horyzoncie 2-4 lat dla następujących punktów końcowych: zawał, udar, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon z dowolnej przyczyny. Projekcje modelu ekonomicznego nie odbiegły znacząco od wyników zdrowotnych leczenia standardowego cukrzycy w badaniach. Walidację w dłuższym horyzoncie czasowym (5-8 lat) przeprowadzono, opierając się o wyniki 4 wieloletnich badań klinicznych oceniających wpływ różnych strategii kontroli glikemii na częstość makroangiopatii w szerszej populacji chorych z cukrzycą typu 2. Porównywano częstość występowania zawału serca, udaru mózgu lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Skorygowane dla populacji z chorobą sercowo-naczyniową, skumulowane odsetki chorych ze zdarzeniem są porównywalne z tymi z modelu ekonomicznego. Wnioskodawca wskazał, iż wykazano realistyczne projekcje długookresowe wyników zdrowotnych leczenia standardowego cukrzycy, mimo że występuje niepewność związana z różnicami w charakterystykach populacji i ograniczenia związane z techniką estymacji odsetków zdarzeń. Szersza walidacja zewnętrzna wyników dla empagliflozyny nie jest możliwa z uwagi na brak badań dotyczących zastosowania produktu Jardiance w populacji zgodnej z wnioskowaną.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z 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, z równoczesnym przyjęciem dla komparatorów dawki DDD, przeprowadzono obliczenia własne. Przyjęto, że:

- Wariant 1 – produkt leczniczy Jardiance jest dostępny za odpłatnością ryczałtową, a proponowana CZN nie ulega zmianie i wynosi ████████ PLN,

- Wariant 2 – cena zbytu netto leku Jardiance ulega zmianie, tak aby lek mógł być dostępny za odpłatnością 30% — [REDACTED] PLN,
- Wariant 3 – produkt leczniczy Jardiance jest dostępny za odpłatnością 30%, proponowana CZN nie ulega zmianie i wynosi [REDACTED] PLN, natomiast dzienna dawka empagliflozyny jest zgodna z DDD i wynosi 17,5 mg.

Wyniki obliczeń własnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wyniki inkrementalne – przy zmianie poziomu odpłatności, ceny i dawki dziennej leku (perspektywa NFZ, bez RSS)

Założenia			CZN	ICUR [zł/QALY]
Wariant	Poziom odpłatności	Dawka dzienna empagliflozyny		
AE wariant podstawowy	30%	10 mg	[REDACTED]	13 440
1	ryczałt	10 mg	[REDACTED]	20 748
2	30%	10 mg	[REDACTED]	12 842
3	ryczałt	17,5 mg	[REDACTED]	27 019

* CZN – cena zbytu netto

Przyjęcie odpłatności ryczałtowej przy niezmienionej CZN oraz dziennej dawce 10 mg dla produktu Jardiance przyczyniłoby się do wzrostu wartości ICUR. Do wyższego wzrostu ICUR przy wymienionych warunkach przyczyniłoby się również przyjęcie dawki dziennej na podstawie DDD – 17,5 mg. Przy dostosowaniu ceny leku do możliwości zachowania odpłatności na poziomie 30%, wartość ICUR wyniosłaby 12 842 zł/QALY i byłaby niższa od wartości oszacowanej w analizie podstawowej wnioskodawcy.

5.4. Komentarz Agencji

W analizie wrażliwości wykazano, że dodanie produktu Jardiance do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego jest ze 100% prawdopodobieństwem strategią kosztowo-efektywną z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej, zarówno w przypadku uwzględnienia, jak i nieuwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Wyniki analizy charakteryzują się jednak niepewnością, wynikającą z tego, że skuteczność produktu leczniczego została przyjęta na podstawie danych dla całej populacji z badania EMPA-REG OUTCOME, w którym badani przyjmowali empagliflozynę w dawce 10 mg lub 25 mg oraz byli leczeni insuliną lub nie. Niniejsza analiza dotyczy produktu leczniczego w dawce 10 mg i zgodnie ze wskazaniem z wniosku refundacyjnego będzie stosowana u pacjentów nieleczonych insuliną. Wnioskodawca uzasadnia jednak wykorzystanie wyników wspomnianego badania RCT brakiem wpływu dawki leku na skuteczność, a także brakiem istotnych różnic w skuteczności w subpopulacjach leczonych i nieleczonych insuliną. Wnioskodawca wskazał również brak możliwości wyodrębnienia w modelu podgrupy nieleczonej insuliną wynikający z konstrukcji modelu globalnego.

W ramach wyszukiwania innych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania empagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 i ryzykiem sercowo-naczyniowym wnioskodawca odnalazł 2 analizy kosztów-użyteczności: brytyjską – Daacke 2016 i kanadyjską – Mettam 2016, CADTH 2016. W obu analizach wykazano opłacalność technologii – ICUR = 4 365 £/QALY w Wielkiej Brytanii (22 143 PLN wg. kursu z dnia 20.04.2017 r.) i 5 977\$/QALY w Kanadzie (23 652 PLN wg. kursu z dnia 20.04.2017 r.). Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej wskazują na koszt równy 13 440 PLN/QALY z perspektywy płatnika i 21 198 PLN/QALY z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS oraz 11 512 PLN/QALY z perspektywy płatnika i 19 271 PLN/QALY z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS. Efekt inkrementalny dla empagliflozyny wyniósł 0,9 QALY w analizie brytyjskiej i 0,75 w analizie kanadyjskiej, podczas gdy w obecnie analizowanym wniosku efekt QALY oszacowano na 0,81. Wartości te są do siebie zbliżone. Niemniej we wszystkich analizach wykorzystano model

symulacji indywidualnych pacjentów, opierając się na danych z badania EMA-REG OUTCOME, stąd wartości oszacowań mogą być zbliżone.

Analitycy agencji przeprowadzili również obliczenia własne, przyjmując właściwy poziom odpłatności – ryczałt. Wykazano, że prowadzi to do wzrostu wartości ICUR do poziomu 20 748 zł/QALY.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy było określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z brakiem kontroli glikemii 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).

Perspektywa

NFZ i wspólna

Ze względu na dopłatę pacjenta do terapii preparatem Jardiance, wnioskodawca przeprowadził także analizę z perspektywy pacjenta.

Horyzont czasowy

5 lat (lipiec 2017– czerwiec 2022)

Porównywane scenariusze

Scenariusz „istniejący”

Zakłada brak refundacji produktu leczniczego Jardiance.

Scenariusz „nowy”

Zakłada objęcie refundacją leku Jardiance i zakwalifikowanie go do nowej grupy limitowej z poziomem odpłatności – 30%. Założono także, że empagliflozyna jako terapia dodana do aktualnego leczenia, przejmie część udziałów obecnie stosowanych schematów leczenia.

Uwzględnione koszty

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

Warianty analizy

Oprócz analizy podstawowej, przeprowadzono analizę wrażliwości, uwzględniającą alternatywne wartości kluczowych parametrów modelu: oszacowania populacji docelowej, ceny jednostkowej empagliflozyny, prognozy udziałów rynkowych empagliflozyny, uwzględnionych oszczędności, udziału pacjentów z gotowością do zakupu leku Jardiance w cenie [] zł równej wysokości dopłaty świadczeniobiorcy zgodnie z wnioskowaną ceną zbytu i wskazanym przez wnioskodawcę poziomem odpłatności.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie nieopublikowanej analizy przeprowadzonej na zlecenie wnioskodawcy w ramach badania ECONOMEDICA Cukrzyca 2016 (PEX PharmaSequence 2017), którego celem jest określenie charakterystyki populacji pacjentów leczonych z powodu cukrzycy typu 1

oraz cukrzycy typu 2, wśród pacjentów którzy aktywnie korzystają z ambulatoryjnej opieki lekarzy pierwszego kontaktu i diabetologów w związku z leczeniem cukrzycy, a także wśród pacjentów z cukrzycą pozostających pod opieką lekarzy: kardiologów, neurologów, nefrologów, okulistów, psychiatrów i transplantologów w związku z leczeniem powikłań cukrzycy. Szacowanie przeprowadzono poprzez zastosowanie w bazie danych filtrów dotyczących charakterystyki pacjentów, pozwalających na wyłonienie pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących leczenie hipoglikemizujące, z chorobami układu sercowo-naczyniowego, nieleczonych insuliną, z nieodpowiednią kontrolą glikemii i bez upośledzonej czynności nerek. W wariantcie podstawowym analizy przyjęto definicję choroby sercowo-naczyniowej jako wystąpienie przynajmniej raz w historii pacjenta choroby niedokrwiennej serca, udaru mózgu lub choroby tętnic obwodowych. Za próg niewłaściwej kontroli glikemii wyrażony poziomem HbA1c przyjęto 7% (wartości > 7% uznawano za nieprawidłowe). Jako leczenie hipoglikemizujące przyjęto stosowanie przynajmniej 1 doustnego leku przeciwcukrzycowego. Wśród populacji docelowej wyodrębniono 2 grupy chorych: stosujących 1 OAD lub stosujących ≥ 2 OAD.

Udziały w rynku

Oszacowanie udziałów empagliflozyny w rynku wykonano na podstawie opinii ekspertów oraz wyników badania gotowości do płacenia, zleconego przez wnioskodawcę i przeprowadzonego wśród chorych na cukrzycę typu 2 oraz lekarzy diabetologów (PBS 2016). Udział Jardiance w pierwszym roku refundacji wg opinii ekspertów ustalono w wysokości średniej ważonej ze średnich udziałów empagliflozyny w następujących skojarzeniach: jako terapia dodana do 1 OAD oraz jako terapia dodana do ≥ 2 OAD, obliczonych na podstawie szacowań poszczególnych ekspertów. Jako docelową wartość udziału empagliflozyny przyjęto najwyższy odsetek udziałów w rynku spośród wskazanych przez ekspertów. Wzrost przejmowania udziałów w kolejnych latach analizy wyznaczono, zakładając, że maksymalne udziały zostaną osiągnięte w 4. roku refundacji, a tempo wzrostu będzie miało charakter logarytmiczny. Uzyskane w ten sposób oszacowania zostały zweryfikowane względem wyników badania gotowości do płacenia. Ostateczną wartość udziałów w danym roku refundacji obliczono uwzględniając odsetek pacjentów, którzy będą gotowi nabyć lek w cenie odpowiadającej wysokości dopłaty świadczeniobiorcy odpowiedniej dla wnioskowanej ceny zbytu netto.

Udziały w rynku poszczególnych leków zaliczanych do standardowego doustnego leczenia przeciwcukrzycowego zostały określone na podstawie wyników badania ECONOMEDICA.

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne, na które składają się koszty leków przeciwcukrzycowych oraz koszty leczenia powikłań cukrzycy. Koszt stosowania empagliflozyny obliczono zakładając, że pacjenci będą stosować dziennie dawkę równą 10 mg. Wnioskodawca uzasadnił to wynikami badania EMPA-REG OUTCOME, które wskazują na brak znaczących różnic pomiędzy grupami stosującymi różne dawki empagliflozyny (10 lub 25 mg) w obrębie istotnych klinicznie punktów końcowych, wskazaniem dawki 10 mg jako zalecanej dawki początkowej w ChPL Jardiance oraz faktem, że wniosek refundacyjny dotyczy jedynie prezentacji leku w dawce 10 mg.

Ceny jednostkowe leków zaliczanych do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego (STD – standardowe leczenie cukrzycy) wyznaczono w przeliczeniu na DDD poszczególnych leków, co wnioskodawca motywuje brakiem danych dotyczących średnich stosowanych dawek tych leków w badaniu EMPA-REG. Przedstawiono średnie koszty dla poszczególnych grup leków. Ceny leków refundowanych wyznaczono w oparciu o obwieszczenie Ministra Zdrowia z 23 lutego 2017 r. Wnioskodawca podaje, że w celu weryfikacji czy rzeczywiste koszty refundacji nie odbiegają od tych wyznaczonych na podstawie obwieszczenia ze względu na możliwość zastosowania instrumentów dzielenia ryzyka, dokonano analizy wartości rzeczywistej refundacji w oparciu o komunikat DGL z 23 marca 2017 r. W jej wyniku stwierdzono brak mechanizmów dzielenia ryzyka w zakresie tych, które znajdują odzwierciedlenie w danych sprawozdawczych NFZ. Koszt poszczególnych grup leków w przeliczeniu na jednostkę DDD obliczano jako średnią ważoną liczbą sprzedanych DDD z cen refundowanych preparatów zawierających określoną substancję czynną. Potrzebne dane zaczerpnięto z komunikatu DGL za okres od stycznia do grudnia 2016 r. Ceny leków nierefundowanych wyznaczono poprzez szacowanie na podstawie cen poszczególnych preparatów podanych na portalach internetowych gromadzących dane dot. cen leków oraz stronach aptek internetowych. Jak podaje wnioskodawca, korzystano z 7 takich baz. Średni koszt za DDD dla poszczególnych substancji czynnych wyznaczono jako średnią arytmetyczną uwzględniając ceny dostępnych w Polsce produktów, natomiast koszt grupy leków obliczono poprzez wyznaczenie średniej z kosztów DDD poszczególnych substancji należących do danej grupy. Strukturę zużycia poszczególnych grup leków w populacji docelowej zaczerpnięto z badania ECONOMEDICA Cukrzyca. Natomiast oszczędności wynikające ze zmniejszonego zużycia leków przeciwcukrzycowych oraz opóźnionego włączania insuliny wyznaczono na podstawie struktury zużycia tych leków w grupie placebo i grupie przyjmującej empagliflozynę w badaniu EMPA-REG, wykorzystując dane dotyczące liczby pacjentów, którzy rozpoczęli przyjmowanie poszczególnych grup leków po rozpoczęciu leczenia.

Wnioskodawca podaje, że koszty powikłań cukrzycy i oszczędności wynikające ze zmniejszenia tych kosztów w scenariuszu nowym obliczono na podstawie modelu ekonomicznego.

Komentarz Agencji:

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. Ze względu na fakt, że wg wnioskodawcy pacjenci będą stosować 10 mg empagliflozyny dziennie, właściwym podejściem byłoby wykorzystanie wyników dla tej dawki.

Tabela 26. Przyjęte w analizie koszty dobowe i roczne standardowego doustnego leczenia przeciwcukrzycowego, insulinoterapii i empagliflozyny w zł

Grupa leków/lek	Koszty dobowe			Koszty roczne		
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa pacjenta	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa pacjenta
Metformina	0,34	0,63	0,29	124,76	231,49	106,73
Poch. sulfonilomocznika	0,16	0,47	0,32	58,38	173,48	115,10
Tiazolidynedion	0,00	1,83	1,83	0,00	667,58	667,58
Akarboza	1,00	1,81	0,81	365,26	659,44	294,18
Glinidy	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
DPP-4	0,00	6,81	6,81	0,00	2487,95	2487,95
GLP-1	0,00	19,65	19,65	0,00	7178,16	7178,16
Insuliny	2,54	3,16	0,62	929,46	1155,41	225,94
Empagliflozyna bez uwzględnienia RSS	■	■	■	■	■	■
Empagliflozyna z uwzględnieniem RSS	■	■	■	■	■	■

Wyniki zaokrąglono do dwóch miejsc po przecinku.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Wnioskowany poziom odpłatności leku został skomentowany w rozdziale 3.1.2.3 Ocena analityków Agencji.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji wg oszacowań wnioskodawcy

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■	■	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0				
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■	■	■	■

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategorie kosztów	Rok	Perspektywa NFZ [PLN] (bez RSS)			Perspektywa NFZ [PLN] (z RSS)		
		Scenariusz „istniejący”	Scenariusz „nowy”	Koszty inkrementalne	Scenariusz „istniejący”	Scenariusz „nowy”	Koszty inkrementalne
Koszty	1	0	■	■	0	■	■

Kategorie kosztów	Rok	Perspektywa NFZ [PLN] (bez RSS)			Perspektywa NFZ [PLN] (z RSS)		
		Scenariusz „istniejący”	Scenariusz „nowy”	Koszty inkrementalne	Scenariusz „istniejący”	Scenariusz „nowy”	Koszty inkrementalne
wnioskowanego leku	2	0			0		
	3	0			0		
	4	0			0		
	5	0			0		
Koszty STD	1	12 452 627			12 452 627		
	2	12 630 212			12 630 212		
	3	12 810 329			12 810 329		
	4	12 993 015			12 993 015		
	5	13 178 306			13 178 306		
Oszczędności w kosztach stosowania insulin	1	0			0		
	2	0			0		
	3	0			0		
	4	0			0		
	5	0			0		
Oszczędności w kosztach leczenia powikłań	1	0			0		
	2	0			0		
	3	0			0		
	4	0			0		
	5	0			0		
Koszty sumaryczne	1	12 452 627	19 711 800	7 259 173	12 452 627		
	2	12 630 212	23 991 198	11 360 986	12 630 212		
	3	12 810 329	25 665 549	12 855 220	12 810 329		
	4	12 993 015	27 439 284	14 446 270	12 993 015		
	5	13 178 306	26 989 937	13 811 631	13 178 306		

koszty zostały zaokrąglone do wartości całkowitych

Oszacowania dokonane przez wnioskodawcę wykazały wzrost wydatków bez względu na przyjętą perspektywę oraz zastosowanie zaproponowanego RSS. W przypadku niezastosowania mechanizmu dzielenia ryzyka wzrost wydatków w latach 2017 – 2022 wyniesie od 7,3 mln do 14,4 mln zł, [redacted] zł dla płatnika publicznego. W powyższej tabeli uwzględniono jedynie wyniki z perspektywy NFZ. Odpowiednie dane dotyczące perspektywy wspólnej i perspektywy pacjenta znajdują się w rozdziale 4.6 analizy wnioskodawcy. Wyniki inkrementalne tych analiz kształtują się następująco: wzrost wydatków w latach 2017 – 2022, bez uwzględnienia RSS wyniesie od 9,9 mln do 20,4 mln zł w perspektywie wspólnej oraz od 2,6 mln do 6,0 mln zł z punktu widzenia pacjentów. Natomiast [redacted] z perspektywy wspólnej.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/Ind)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Źródłem niepewności związanych z szacowaniem populacji jest wykorzystanie niepublikowanych danych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wybór horyzontu 5-letniego, przypuszczalnie podyktowany był prognozą osiągnięcia maksymalnych udziałów produktu Jardiance w rynku w 4. roku refundacji.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	?	Proponowany przez wnioskodawcę poziom odpłatności ocenianej technologii wynosi 30%. Zgodnie z uwagą przedstawioną w rozdziale 3.1.2.3 Ocena analityków Agencji, lek Jardiance kwalifikuje się do odpłatności ryczałtowej.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Oszacowania dotyczące zmniejszenia zużycia leków z grupy STD po rozpoczęciu leczenia empagliflozyną zostały oparte na danych z badania klinicznego EMPA-REG. Wnioskodawca wykorzystał jednak wyniki dotyczące leków z grupy STD włączonych po rozpoczęciu badania dla grupy przyjmującej empagliflozynę bez względu na dawkę, mimo że dostępne były wyniki dla pacjentów przyjmujących wnioskowany lek w dawce 10 mg z okresu po rozpoczęciu leczenia. Ponadto, 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.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Wnioskodawca wnosi o refundację leku Jardiance w subpopulacji niestosującej insuliny. Mimo, że analiza kliniczna oparta jest na badaniu EMPA-REG, w którym uczestniczyli również pacjenci przyjmujący insulinę, dostępne są wyniki dla podgrupy niestosującej insulinoterapii. W BIA i AE wnioskodawca wykorzystuje dane dla całej populacji. W ramach wyjaśnień wnioskodawca podał wyniki przeprowadzonych testów interakcji, które wskazują na brak różnic w wynikach subpopulacji wyodrębnionych na podstawie stosowania insulinoterapii. Ponadto, w analizie klinicznej przedstawiono wyniki dla populacji pacjentów przyjmujących empagliflozynę w dawce 10 mg, natomiast w pozostałych analizach wnioskodawca wykorzystuje sumaryczne wyniki dla grup stosujących 10 mg i 25 mg empagliflozyny.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Wnioskowany lek nie jest obecnie refundowany. Ze względu na zawężone wskazanie refundacyjne. W danych udostępnionych przez NFZ nie odnaleziono leków, których zużycie można by było odnieść do wnioskowanego wskazania.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	NIE	Kwestia ta omówiona jest w rozdziale 3.1.2.3 AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Kwestia ta omówiona jest w rozdziale 3.1.2.3 AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości z uwzględnieniem alternatywnych wartości kluczowych parametrów modelu: oszacowania populacji docelowej, ceny jednostkowej, prognozy udziałów rynkowych empagliflozyny, uwzględnionych oszczędności, udziału pacjentów z gotowością do zakupu leku Jardiance w cenie █████ zł.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

- Oszacowanie populacji docelowej przyjęte w wariancie podstawowym analizy zostało oparte na niepublikowanych danych z analizy wykonanej na zlecenie wnioskodawcy w ramach projektu ECONOMEDICA Cukrzyca 2016 i różni się znacznie od alternatywnych oszacowań na podstawie danych epidemiologicznych z publikacji dotyczących rozpowszechnienia cukrzycy i chorób towarzyszących w Polsce. Wyznaczona w ten sposób liczebność populacji docelowej wynosi 123 934 osób w 2017 r. i jest znacznie wyższa od liczebności populacji docelowej przyjętej w scenariuszu podstawowym analizy (█████ osób w okresie lipiec 2017 – czerwiec 2018). Wnioskodawca uzasadnia rezygnację z wykorzystania tak wyznaczonej liczebności w dalszym toku analizy, wieloma niepewnościami związanymi z różnorodnością metodologii i charakterystyki pacjentów, uwzględnionych w poszczególnych opracowaniach. Należy wskazać jednak na ograniczenia analizy opartej na wynikach projektu ECONOMEDICA, tj. krótki okres (█████) prowadzenia ewidencji pacjentów, na podstawie której wyznaczono liczebność pacjentów z cukrzycą typu 2. Ponadto wnioskodawca wskazuje ograniczenia płynące z przyjętych założeń dotyczących definicji choroby układu sercowo-naczyniowego oraz prognozy kontroli glikemii wyznaczonego w oparciu o poziom HbA1c. W wariancie podstawowym kontrola glikemii uznawana jest za nieprawidłową dla wartości HbA1c > 7%, natomiast choroba układu sercowo-naczyniowego jest definiowana jako przynajmniej jedno z następujących zdarzeń w historii choroby pacjenta: ostry incydent wieńcowy: STEMI (zawał serca z uniesieniem odcinka ST), NSTEMI (zawał serca bez uniesienia odcinka ST) lub UA (niestabilna dławica piersiowa), PCAI (przezskórna interwencja wieńcowa), CABG (pomostowanie aortalno-wieńcowe), udar mózgu, przezskórna lub chirurgiczna rewaskularyzacja tętnic obwodowych. W analizie wrażliwości wnioskodawca testuje inne założenia dla tych parametrów. Niepewności związane z liczebnością populacji docelowej budzi nie tylko fakt korzystania z nieopublikowanych źródeł, lecz również wykorzystanie do przeprowadzenia prognozy wzrostu liczebności populacji wskaźnika przyrostu obliczonego na podstawie publikacji Walicka 2015, w której przedstawiono zmiany w latach 2010 – 2015 liczby pacjentów chorych na cukrzycę w Polsce, bez wyszczególnienia cukrzycy typu 2. Wnioskodawca podaje, że obliczony w ten sposób współczynnik przyrostu dotyczy subpopulacji chorych na cukrzycę typu 2, co jest niezgodne z danymi z publikacji Walicka 2015. Analiza danych otrzymanych od NFZ wykazała, że współczynnik ten w rzeczywistości jest znacznie niższy.
- Wnioskodawca ograniczył prognozowane udziały leku Jardiance w rynku, poprzez uwzględnienie wyników przeprowadzonej ankiety, w której █████ pacjentów zadeklarowało gotowość poniesienia kosztu █████ zł za opakowanie. Ze względu na fakt, że zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, odpłatnością właściwą dla leku Jardiance we wnioskowanym wskazaniu jest odpłatność ryczałtowa, założenia wnioskodawcy prowadzą do niedoszacowania wydatków związanych ze stosowaniem empagliflozyny w scenariuszu nowym.
- Wątpliwości Agencji budzą rozbieżności w metodach wyznaczania kosztów jednostkowych leków z grupy STD i empagliflozyny. W przypadku STD koszty wyznaczono w oparciu o DDD, natomiast w obliczeniach dotyczących empagliflozyny wnioskodawca posłużył się dawką w wysokości 10 mg, która jest mniejsza od DDD wg WHO. Przyjęcie takich założeń może wpływać na wynik inkrementalny analizy, powodując zaniżenie kosztów empagliflozyny względem leków z grupy STD.

- 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. Jedną z konsekwencji tych założeń jest fakt, że szacowane oszczędności związane są z redukcją stosowania leków, których koszty nie były uwzględnione w scenariuszu istniejącym: [REDACTED]. Ponieważ wymienione leki nie są objęte refundacją, ograniczenie to wpływa w większym stopniu na wyniki analizy z perspektywy wspólnej i perspektywy pacjenta, jednak różnice w rozkładzie udziałów innych leków między danymi z badania ECONOMEDICA a charakterystyką wstępną populacji z badania EMPA-REG mogą wpływać również na wyniki uzyskiwane z perspektywy płatnika publicznego. Ponieważ dostępne są dane na temat zużycia leków z grupy STD dla pacjentów z badania EMPA-REG przed rozpoczęciem leczenia, ich wykorzystanie w celu wyznaczenia udziałów poszczególnych grup leków STD sprawiłoby, że oszacowanie oszczędności wynikających ze zmniejszonego zużycia tych leków w scenariuszu nowym, nie byłoby obciążone tak dużą niepewnością. Należy również zwrócić uwagę, że wnioskodawca posługuje się danymi sumarycznymi dla grup pacjentów przyjmujących empagliflozynę zarówno w dawce 10 mg, jak i 25 mg, pomimo dostępności rozdzielnych danych. Wnioskodawca deklaruje, że na podstawie wyników badania EMPA-REG można uznać, że nie ma różnic między poszczególnymi dawkami leku w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych. Nie przedstawia jednak stosownych analiz, ponadto do istotnych klinicznie punktów końcowych nie należy poziom glikemii. W związku z tym, że stosowanie większej dawki leku może być związane z lepszą kontrolą glikemii, wykorzystanie sumarycznych wyników dla grup przyjmujących różne dawki empagliflozyny, może wiązać się z zaniżeniem odsetka pacjentów, u których wprowadzono kolejny lek hipoglikemizujący. Ponadto, dodatkowe niepewności związane z wyznaczeniem oszczędności związanych z kosztem STD wynikają z faktu, że odsetek pacjentów, u których wprowadzono dodatkowy lek po rozpoczęciu leczenia, z wyjątkiem insuliny, został wyznaczony względem całkowitej populacji, bez wyróżnienia podgrupy niestosującej insuliny. Analitycy Agencji nie odnaleźli jednak takich danych w publikacjach dotyczących wyników badania EMPA-REG oraz w CTR.
- W kalkulatorze elektronicznym udostępnionym przez wnioskodawcę nie można zweryfikować danych dotyczących oszczędności wynikających ze zmniejszenia liczby powikłań, dlatego ocena poprawności przeprowadzonych obliczeń i ich wpływu na wyniki BIA nie jest możliwa.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W wyniku przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy wrażliwości, stwierdzono, że największy wpływ na wyniki BIA mają 2 parametry: liczebność populacji docelowej oraz prognozowane udziały leku Jardiance. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla maksymalnego wariantu populacji docelowej oraz minimalnych prognozowanych udziałów wnioskowanej interwencji.

Tabela 30. Wyniki inkrementalne analizy wrażliwości AWB

Kategorie kosztów	Rok	Perspektywa NFZ [PLN] (bez RSS)			Perspektywa NFZ [PLN] (z RSS)		
		Scenariusz „istniejący”	Scenariusz „nowy”	Koszty inkrementalne	Scenariusz „istniejący”	Scenariusz „nowy”	Koszty inkrementalne
Wariant podstawowy							
Koszty sumaryczne	1	12 452 627	19 711 800	7 259 173	12 452 627	[REDACTED]	[REDACTED]
	2	12 630 212	23 991 198	11 360 986	12 630 212	[REDACTED]	[REDACTED]
	3	12 810 329	25 665 549	12 855 220	12 810 329	[REDACTED]	[REDACTED]
	4	12 993 015	27 439 284	14 446 270	12 993 015	[REDACTED]	[REDACTED]
	5	13 178 306	26 989 937	13 811 631	13 178 306	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant minimalny							
Koszty sumaryczne	1	12 452 627	16 407 624	3 954 997	12 452 627	[REDACTED]	[REDACTED]
	2	12 630 212	18 130 296	5 500 084	12 630 212	[REDACTED]	[REDACTED]
	3	12 810 329	18 738 083	5 927 754	12 810 329	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategorie kosztów	Rok	Perspektywa NFZ [PLN] (bez RSS)			Perspektywa NFZ [PLN] (z RSS)		
		Scenariusz „istniejący”	Scenariusz „nowy”	Koszty inkrementalne	Scenariusz „istniejący”	Scenariusz „nowy”	Koszty inkrementalne
	4	12 993 015	19 595 797	6 602 782	12 993 015		
	5	13 178 306	19 461 484	6 283 178	13 178 306		
Wariant maksymalny							
Koszty sumaryczne	1	21 622 638	35 464 837	13 842 198	21 622 638		
	2	21 930 995	43 515 451	21 584 456	21 930 995		
	3	22 243 749	46 633 058	24 389 309	22 243 749		
	4	22 560 963	49 962 118	27 401 155	22 560 963		
	5	22 882 701	49 076 700	26 193 999	22 882 701		

Zarówno w przypadku rozpatrywania wariantu minimalnego, jak i maksymalnego wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie. W wariantcie maksymalnym płatnik publiczny wyda blisko dwukrotnie więcej, a w wariantcie minimalnym blisko dwukrotnie mniej niż w wariantcie podstawowym.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na fakt, że wnioskodawca wyznaczył poziom odpłatności leku w wysokości 30%, a zgodnie z weryfikacją analityków Agencji, przy proponowanej cenie zbytu oraz wartości DDD właściwą byłaby odpłatność ryczałtowa, przeprowadzono dwa warianty obliczeń własnych, pierwszy z uwzględnieniem poziomu odpłatności – ryczałt, kosztów empagliflozyny wyznaczonych w oparciu o dawkę dobową w wysokości DDD (17,5 mg) oraz określając gotowość do płacenia pacjentów na poziomie 100% oraz drugi, w którym wyznaczono CZN w maksymalnej wysokości, dla której poziom odpłatności wynosi 30% ([] zł), koszty empagliflozyny obliczono dla dawki dobowej równej DDD, a gotowość do płacenia określono dla wysokości dopłaty świadczeniobiorcy równej [] (obliczenia własne na podstawie ankiety wnioskodawcy), korzystając z danych dostarczonych przez wnioskodawcę.

Tabela 31. Wyniki obliczeń własnych analityków Agencji

Kategorie kosztów	Rok	Perspektywa NFZ [PLN] (bez RSS)			Perspektywa NFZ [PLN] (z RSS)		
		Scenariusz „istniejący”	Scenariusz „nowy”	Koszty inkrementalne	Scenariusz „istniejący”	Scenariusz „nowy”	Koszty inkrementalne
Wariant podstawowy analizy wnioskodawcy							
Koszty sumaryczne	1	12 452 627	19 711 800	7 259 173	12 452 627		
	2	12 630 212	23 991 198	11 360 986	12 630 212		
	3	12 810 329	25 665 549	12 855 220	12 810 329		
	4	12 993 015	27 439 284	14 446 270	12 993 015		
	5	13 178 306	26 989 937	13 811 631	13 178 306		
Wariant I obliczeń własnych Agencji – odpłatność ryczałtowa							
Koszty sumaryczne	1	12 452 627	38 483 809	26 031 182	12 452 627		
	2	12 630 212	54 136 521	41 506 310	12 630 212		
	3	12 810 329	62 462 306	49 651 978	12 810 329		
	4	12 993 015	69 396 654	56 403 640	12 993 015		
	5	13 178 306	69 248 614	56 070 308	13 178 306		
Wariant II obliczeń własnych Agencji – zmiana ceny zbytu netto							
Koszty sumaryczne	1	12 452 627	25 914 794	13 462 167	12 452 627		
	2	12 630 212	33 978 897	21 348 685	12 630 212		

Kategorie kosztów	Rok	Perspektywa NFZ [PLN] (bez RSS)			Perspektywa NFZ [PLN] (z RSS)		
		Scenariusz „istniejący”	Scenariusz „nowy”	Koszty inkrementalne	Scenariusz „istniejący”	Scenariusz „nowy”	Koszty inkrementalne
	3	12 810 329	37 947 637	25 137 308	12 810 329		
	4	12 993 015	41 462 857	28 469 842	12 993 015		
	5	13 178 306	41 180 321	28 002 015	13 178 306		

Przyjęcie założenia, że wnioskowany lek będzie dostępny w odpłatności ryczałtowej oraz wyznaczenie kosztów dobowych empagliflozyny w oparciu o DDD powoduje, że wydatki NFZ w scenariuszu nowym stają się od 18,8 mln zł w 1. roku refundacji do 42,3 mln zł w 5. roku refundacji wyższe względem wariantu przyjętego przez wnioskodawcę.

Natomiast, zakładając obniżenie CZN do maksymalnej wartości, dla której poziom odpłatności wyniesie 30% oraz przy uwzględnieniu kosztów dobowych empagliflozyny wyznaczonych w oparciu o DDD, wydatki NFZ wzrosną w zakresie od 6,2 mln zł w 1. roku refundacji do 14,2 mln zł w 5. roku refundacji.

Biorąc pod uwagę perspektywę pacjenta, wariant przewidujący odpłatność ryczałtową powoduje wygenerowanie w scenariuszu nowym oszczędności w wysokości od 0,7 mln zł w 1. roku refundacji do 1,7 mln zł w 5. roku refundacji.

6.4. Komentarz Agencji

Celem niniejszej analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ) wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Jardiance w dawce 10 mg w leczeniu 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). Ponadto, zgodnie z zapisami ChPL Jardiance, wnioskodawca ograniczył populację docelową do pacjentów bez upośledzonej czynności nerek.

Wnioskowany poziom odpłatności wynosi 30%, jednak zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej, przy uwzględnieniu DDD wg WHO oraz proponowanej ceny zbytu netto, produkt leczniczy Jardiance powinien być dostępny za odpłatnością ryczałtową, co wiąże się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego względem oszacowań wnioskodawcy.

W dostarczonej przez wnioskodawcę analizie wpływu na budżet, koszty dobowe leków z grupy STD zostały wyznaczone w oparciu o DDD, natomiast koszty dobowe empagliflozyny obliczono zakładając, że pacjenci będą stosować 10 mg dziennie, pomimo że DDD wg WHO wynosi 17,5 mg. Takie postępowanie prowadzi do zaniżenia kosztów empagliflozyny względem kosztów leków z grupy STD.

Analiza wpływu na budżet wykazała, że objęcie refundacją leku Jardiance spowoduje wzrost wydatków w całym horyzoncie czasowym, bez względu na perspektywę. Obliczenia własne analityków Agencji wskazują, że uwzględnienie odpłatności ryczałtowej, zgodnej z wnioskowaną ceną zbytu netto i DDD empagliflozyny, prowadzi do powstania oszczędności po stronie pacjentów względem scenariusza istniejącego w wysokości od 0,7 mln zł w 1. roku refundacji do 1,7 mln zł w 5. roku refundacji. Jednocześnie wariant ten wpływa na wzrost kosztów inkrementalnych po stronie NFZ, które przy takich założeniach wynoszą od 26,0 mln zł w 1. roku refundacji do 56,4 mln zł w 4. roku refundacji bez uwzględnienia RSS oraz

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie, które ma na celu wygenerowanie oszczędności umożliwiających pokrycie kosztów refundacji produktu leczniczego Jardiance, polega na wprowadzeniu na rynek i objęciu refundacją odpowiedników dla rytuksymabu, którego ochrona patentowa wygasła w 2013 r. MabThera, preparat zawierający rytuksymab, jest obecnie finansowany w ramach programu lekowego oraz katalogu chemioterapii. Refundowane preparaty rytuksymabu są objęte oddzielną grupą limitową – „1035.0, Rituximabum”. Przyjęto, że odpowiedniki dla tego leku zostaną wprowadzone do refundacji w drugiej połowie 2017 r., a ich cena będzie o 25% niższa od ceny preparatu MabThera, co spowodowałoby obniżenie limitu finansowania do 75% wartości obecnej.

Wygenerowane w ten sposób oszczędności porównano z kosztami inkrementalnymi w wariantcie podstawowym BIA w takim samym, 5-letnim, horyzoncie czasowym. W obliczeniach uwzględniono wartość refundacji oraz zużycie preparatów MabThera w okresie styczeń – grudzień 2016 r., pozyskane z komunikatu DGL z 23 marca 2017 r. Założono identyczne zużycie rytuksymabu w kolejnych latach analizy. Szacowane oszczędności każdego roku przewyższają koszty inkrementalne refundacji preparatu Jardiance o ponad 60 mln zł.

Tabela 32. Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Rok	Koszty inkrementalne z BIA (wariant podstawowy z RSS) [PLN]	Oszczędności oszacowane w AR [PLN]	Bilans wydatków
1			-66 542 578
2			-62 976 737
3			-61 813 217
4			-60 470 518
5			-61 133 541

AR – analiza racjonalizacyjna

Uwagi analityków Agencji

Przedstawione w analizie wnioskodawcy rozwiązania dotyczące refundacji leków, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z rozpoczęciem finansowania leku Jardiance, w opinii analityków Agencji wydają się mało prawdopodobne do wprowadzenia. Opisane przez wnioskodawcę założenia obejmują wprowadzenie do refundacji odpowiedników generycznych/biopodobnych po wygaśnięciu ochrony patentowej leku oryginalnego. Brak jest jednak rzeczywistych podstaw, by sądzić, że owe odpowiedniki zostaną wprowadzone na rynek w najbliższym czasie. Termin wygaśnięcia ochrony patentowej preparatów oryginalnych upłynął już w 2013 roku.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

17 marca 2017 r. analitycy Agencji przeprowadzili przeszukanie stron internetowych zagranicznych agencji HTA w celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych empagliflozyny (Jardiance) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2:

- HAS – Haute Autorité de Santé – Francja;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence – Wielka Brytania;
- DH – Department of Health – Wielka Brytania;
- NHSC – National Horizon Scanning Centre – Wielka Brytania;
- NHS – East Lancashire MMB – Wielka Brytania;
- NHS – Salford Royal – Wielka Brytania;
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination – Wielka Brytania;
- GMMM – Greater Manchester Medicines Management Group – Wielka Brytania;
- NHS – Welsh Medicines – Walia;
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group – Walia;
- SMC – Scottish Medicines Consortium – Szkocja;
- NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics – Irlandia;
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Niemcy;
- INAMI – Institut national d'assurance maladie-invalidité – Belgia;
- KCE – Belgian Federal Health Care Knowledge Centre – Belgia;
- CVZ – College Voor Zorgverzekeringen – Holandia;
- GR – Gezondheidsraad – Holandia;
- ZonMw – the Medical and Health Research Council of The Netherlands – Holandia;
- SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment – Szwecja;
- TLV – The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency – Szwecja;
- DACEHTA – Danish Centre for Health Technology Assessment – Dania;
- DKMA – Danish Medicines Agency – Dania;
- SUKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv – Czechy;
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care – Kanada ;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Kanada;
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality – USA;
- IECS – Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy – Argentyna;
- DECIT–CGATS – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia – Brazylia;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – Australia;
- MSAC – Medical Services Advisory Committee – Australia;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee – Nowa Zelandia;
- HSAC – Health Services Assessment Collaboration – Nowa Zelandia.

Zastosowane słowo kluczowe: *empagliflozin, Jardiance*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 15 pozytywnych rekomendacji przygotowanych przez 8 organizacji. Nie uwzględniono rekomendacji walijskiego AWMSG, która została przedstawiona przez wnioskodawcę, ponieważ została ona zastąpiona przez rekomendację NICE. Wszystkie odnalezione rekomendacje dotyczyły oceny stosowania empagliflozyny w cukrzycy typu 2. Szczegółowe wskazania stosowania empagliflozyny różniły się w zakresie uwzględnianych skojarzeń z innymi lekami oraz możliwości zastosowania w monoterapii. Rekomendacje z 5 krajów (Kanady, Wielkiej Brytanii (jedynie GMMM 2014), Szkocji, Australii, Holandii i Szwecji) wskazują, iż lek Jardiance może być refundowany jedynie w terapii skojarzonej. Rekomendacje CVZ 2014 i SMC 2014 dopuszczają możliwość stosowania empagliflozyny jedynie u pacjentów, u których nie ma możliwości stosowania sulfonylomocznika, natomiast w rekomendacji PBAC zaproponowano ograniczenie refundacji wykluczając możliwość stosowania empagliflozyny w skojarzeniu z tiazolidynedionem, inhibitorem DPP-4 oraz agonistą receptora GLP-1. Rekomendacja HAS z 2014 r. negatywnie zaopiniowała objęcie refundacją leku Jardiance w monoterapii lub w terapii skojarzonej z poch. sulfonylomocznika lub insuliną. Jednak w 2016 r. w ponownej ocenie HAS pozytywnie zarekomendowała stosowanie leku w monoterapii u pacjentów nietolerujących metforminy oraz w skojarzeniu z innymi lekami hipoglikemizującymi, w tym z insuliną.

Również rekomendacja NICE 2016 umożliwia stosowanie leków z grupy SGLT-2 w monoterapii u pacjentów z przeciwwskazaniami do metforminy i brakiem możliwości stosowania sulfonilomocznika i pioglitazonu.

Rekomendacja CADTH 2015 została wydana warunkowo, jednak po uwzględnieniu wyników badania EMPA-REG została zmieniona na pozytywną (CADTH 2016) – rekomendacje te dotyczyły pacjentów o charakterystyce zbliżonej do wnioskowanego wskazania pod względem towarzyszącej choroby sercowo-naczyniowej. Pozostałe rekomendacje obejmowały wskazaniem pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 z niewłaściwą kontrolą glikemii, mimo stosowanego leczenia oraz diety i ćwiczeń. 3 pozytywne rekomendacje (z Irlandii – NCPE 2014 i Francji – HAS 2014 i HAS 2016) wskazują na możliwość zastosowania empagliflozyny w monoterapii i dotyczą sytuacji, gdy występuje nietolerancja na metforminę. 5 pozytywnych rekomendacji (NCPE 2014, SMC 2014, HAS 2014, HAS 2016, PBAC 2015) uwzględnia skojarzenie wnioskowanej interwencji z insulinoterapią.

W rekomendacji GMMMG 2014 wskazano, że inhibitory SGLT-2 mają niski priorytet potrzeby refundacji.

Tabela 33. Przegląd rekomendacji refundacyjnych dotyczących empagliflozyny

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja	
		Decyzja	Uwagi
Wielka Brytania	NICE 2016	pozytywna	<p>Wskazanie: kanagliflozyna, dapagliflozyna i empagliflozyna w monoterapii w leczeniu cukrzycy typu 2</p> <p>Uzasadnienie: Kanagliflozyna, dapagliflozyna i empagliflozyna w monoterapii są rekomendowane jako opcja leczenia dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których metformina jest przeciwwskazana lub nietolerowana i kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne i umożliwiającą prawidłowej kontroli glikemii, w przypadku gdy</p> <ul style="list-style-type: none"> – w innej sytuacji pacjentowi przypisano by DPP-4 i – sulfonilomocznik lub pioglitazon są nieodpowiednie.
	NICE 2015	pozytywna	<p>Wskazanie: empagliflozyna stosowana w skojarzeniu w leczeniu cukrzycy typu 2</p> <p>Uzasadnienie: Empagliflozyna w terapii dwulekowej w połączeniu z metforminą jest rekomendowana jako opcja terapeutyczna, tylko w przypadku gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> – sulfonilomocznik jest przeciwwskazany lub nietolerowany lub – pacjent jest istotnie zagrożony wystąpieniem hipoglikemii i jej konsekwencjami. <p>Empagliflozyna w terapii trójlekowej jest rekomendowana jako opcja terapeutyczna w połączeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> – metforminą i sulfonilomocznikiem lub – metforminą i tiazolidynedionem. <p>Empagliflozyna w połączeniu z insuliną z lub bez doustnych leków przeciwcukrzycowych jest rekomendowana jako opcja terapeutyczna w cukrzycy typu 2.</p>
Kanada	CADTH 2016	pozytywna	<p>Wskazanie: zapobieganie zgonom z przyczyn sercowo-naczyniowych w cukrzycy typu 2</p> <p>Uzasadnienie: CADTH rekomenduje refundację empagliflozyny jako leczenia dołączonego do diety, ćwiczeń oraz standardowej terapii w celu obniżenia ryzyka śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 i potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową (wg definicji stosowanych w badaniu EMPA-REG OUTCOME), u których nie osiągnięto właściwej kontroli glikemii, mimo właściwie dobranej terapii metforminą.</p>
	CADTH 2015	warunkowo pozytywna	<p>Wskazanie: leczenie cukrzycy typu 2</p> <p>Uzasadnienie: CADTH rekomenduje umieszczenie empagliflozyny na liście refundacyjnej jako terapii dodanej do leczenia metforminą i sulfonilomocznikiem w przypadku pacjentów, którzy nie mogą stosować insuliny. Warunkiem jest, aby plan kosztowy terapii empagliflozyną nie przekraczał planu kosztowego terapii najtańszej opcji spośród inhibitorów SGLT-2 i inhibitorów DPP-4.</p>
Holandia	CVZ 2014a	pozytywna	<p>Wskazanie: poprawa kontroli glikemii u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w terapii skojarzonej z metforminą</p> <p>Uzasadnienie: Rekomendacja dotyczy empagliflozyny w dawce 10 mg/dzień. Leczenie może być refundowane jedynie u pacjentów ubezpieczonych, u których nie można zastosować terapii skojarzonej metforminą z poch. sulfonilomocznika. Rekomendacja dotyczy dołączenia empagliflozyny do grupy zawierającej dapagliflozynę i kanagliflozynę i opiera się na braku klinicznie istotnych różnic pomiędzy tymi lekami.</p>
	CVZ 2014	pozytywna	<p>Wskazanie: poprawa kontroli glikemii u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w terapii skojarzonej z metforminą i poch. sulfonilomocznika</p> <p>Uzasadnienie: Rekomendacja dotyczy leku Jardiance w dawce 10 mg. Lek może być refundowany jedynie w przypadku ubezpieczonych chorych na cukrzycę typu 2, u których nie można zastosować terapii skojarzonej metforminą z poch. sulfonilomocznika i u których nie stosuje się insuliny.</p>

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja	
		Decyzja	Uwagi
			Decyzję podjęto w oparciu o dowody kliniczne wskazujące na brak istotnych klinicznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie empagliflozyny i dapagliflozyny w terapii skojarzonej z metforminą i poch. sulfonilomocznika. Jako standardową dawkę empagliflozyny wskazano 10 mg. W rekomendacji zwrócono uwagę, że nie ma dowodów na wpływ empagliflozyny na śmiertelność i chorobowość związane z cukrzycą.
Wielka Brytania	GMMMG 2014	pozytywna	Wskazanie: poprawa kontroli glikemii u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 Uzasadnienie: Rekomendacja dotyczy leków z grupy inhibitorów SGLT-2: dapagliflozyny, kanagliflozyny i empagliflozyny. Wydano pozytywną rekomendację dla stosowania powyższych leków jako możliwej do rozważenia opcji leczenia, w charakterze terapii dodanej, u pacjentów, u których nie udało się uzyskać kontroli glikemii, pomimo prób z zastosowaniem dostępnych terapii przeciwcukrzycowych. Uznano, że inhibitory SGLT-2 mają niski priorytet potrzeby refundacji.
Irlandia	NCPE 2014	pozytywna	Wskazanie: <ul style="list-style-type: none"> - w monoterapii: u chorych z nietolerancją metforminy, gdy dieta i ćwiczenia nie pozwalają na osiągnięcie odpowiedniej kontroli glikemii, - w skojarzeniu z innymi lekami hipoglikemizującymi, w tym z insuliną, gdy mimo ich stosowania oraz diety i ćwiczeń nie osiągnięto odpowiedniej kontroli glikemii.
Szkocja	SMC 2014	pozytywna	Wskazanie: poprawa kontroli glikemii u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z innymi lekami hipoglikemizującymi, w tym z insuliną, gdy mimo ich stosowania oraz diety i ćwiczeń nie osiągnięto odpowiedniej kontroli glikemii Uzasadnienie: Rekomendacja dotyczy leku Jardiance w dawce 10 mg i 25 mg. SMC ogranicza stosowanie empagliflozyny do następujących sytuacji: <ul style="list-style-type: none"> - terapia podwójna w skojarzeniu z metforminą, w przypadku niemożliwości zastosowania poch. sulfonilomocznika, - terapia potrójna w skojarzeniu z metforminą i standardową opieką, - leczenie dodatkowe w przypadku insulinoterapii w skojarzeniu ze standardową opieką.
Francja	HAS 2014,2016	pozytywna	Wskazanie: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2: <ul style="list-style-type: none"> - w monoterapii: u chorych z nietolerancją metforminy, gdy dieta i ćwiczenia nie pozwalają na osiągnięcie odpowiedniej kontroli glikemii, - w skojarzeniu z innymi lekami hipoglikemizującymi, w tym z insuliną, gdy mimo ich stosowania oraz diety i ćwiczeń nie osiągnięto odpowiedniej kontroli glikemii. Szczegóły: Wydano pozytywną rekomendację w zakresie refundacji leku Jardiance w terapii skojarzonej z metforminą lub z metforminą i poch. sulfonilomocznika lub z metforminą i insuliną w dawkach zgodnych z warunkami dopuszczenia do obrotu. Proponowany poziom refundacji: <ul style="list-style-type: none"> - 2014 r.: 30%, - 2016 r.: 65%. W 2014 r. komisja negatywnie zaopiniowała objęcie refundacją leku Jardiance w monoterapii lub w terapii skojarzonej z poch. sulfonilomocznika lub insuliną.
Australia	PBAC 2015	pozytywna	Wskazanie: leczenie cukrzycy typu 2 w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną z lub bez stosowania metforminy (rozszerzenie wskazania z 2014 r.) Szczegóły Rekomendacja dotyczy leku Jardiance w dawce 10 mg i 25 mg. Zaproponowano ograniczenie refundacji wykluczając możliwość stosowania empagliflozyny w monoterapii oraz w skojarzeniu z tiazolidynedionem, inhibitorem DPP-4 oraz agonistą receptora GLP-1.
	PBAC 2015a	pozytywna	Wskazanie: leczenie cukrzycy typu 2 w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem (terapia potrójna) w przypadku niewłaściwej kontroli glikemii za pomocą tych leków Szczegóły Rekomendacja dotyczy leku Jardiance w dawce 10 mg i 25 mg. Zaproponowano ograniczenie refundacji wykluczając możliwość stosowania empagliflozyny w monoterapii oraz w skojarzeniu z tiazolidynedionem, inhibitorem DPP-4 oraz agonistą receptora GLP-1. Ponadto refundacja nie obejmuje terapii podwójnej w przypadku jednoczesnego stosowania dwóch z następujących leków: gliptyny, glistazonu lub inhibitora SGLT-2.
	PBAC 2014	pozytywna	Wskazanie: leczenie cukrzycy typu 2 w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą lub poch. sulfonilomocznika Szczegóły:

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja	
		Decyzja	Uwagi
			Rekomendacja dotyczy leku Jardiance w dawce 10 mg i 25 mg. Zaproponowanym ograniczeniem refundacji jest stosowanie empagliflozyny w terapii podwójnej z metforminą lub poch. sulfonilomocznika w przypadku pacjentów, u których nie można uzyskać właściwej kontroli choroby za pomocą metforminy i poch.sulfonilomocznika.
Szwecja	TLV 2014	pozytywna	Szczegóły Warunkiem refundacji jest stosowanie w skojarzeniu z metforminą.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Wnioskodawca przedstawił zestawienie dotyczące refundacji leku Jardiance w krajach członkowskich UE i EFTA.

Tabela 34. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bulgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Norwegia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	100%	nie dotyczy	nie dotyczy

*pogrubieniem czcionki zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Jardiance jest obecnie refundowany w 5 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym tylko w jednym kraju o zbliżonym do Polski PKB – Słowacja. Poziom

jego refundacji we wszystkich krajach wynosi 100%. W żadnym kraju nie wprowadzono instrumentu dzielenia ryzyka. We wszystkich krajach minimalna cena zbytu netto leku jest wyższa niż proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Otrzymano 1 opinię eksperta klinicznego w zakresie finansowania terapii lekiem Jardiance (empagliflozyna) we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 35. Opinie ekspertów

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych	Rozwiązania systemowe, mogące poprawić sytuację pacjentów
Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Bandurska-Stankiewicz Konsultant wojewódzki w dziedzinie diabetologii Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie	Ekspert wskazał, iż jest za finansowaniem wnioskowanej technologii. Nie podał jednak uzasadnienia.	Brak argumentów.	Brak odpowiedzi.	Obniżenie ceny leku lub wprowadzenie na listę leków refundowanych.

Prof. Bandurska-Stankiewicz wskazała, iż nie widzi możliwości nadużyć związanych z objęciem refundacją ocenianej technologii.

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W procesie przygotowywania Analizy otrzymano 1 opinię od organizacji reprezentującej pacjentów – Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków.

[redacted] jako argumenty za finansowaniem leku Jardiance ze środków publicznych podała, iż „wg ogólnodostępnych danych, długość życia chorych z typem 2 cukrzycy, u których występuje wysokie ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, jest krótsza o 12 lat. Około połowa albo nawet więcej zgonów u osób z cukrzycą typu 2 występuje właśnie z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. Empagliflozyna zmniejsza ryzyko śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 38%, a ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych o 14%. Jest to innowacyjne rozwiązanie w dziedzinie produktów leczniczych, rekomendowane zarówno przez polskie, jak i zagraniczne towarzystwa lekarskie. Empagliflozyna może być stosowana na każdym etapie leczenia cukrzycy, co jest dodatkowym jej atutem. Ponadto w porównaniu z niektórymi innymi lekami, wiąże się z niskim ryzykiem hipoglikemii, która sama w sobie też jest niebezpieczna dla chorego.” W stanowisku własnym [redacted] wskazała, iż „omawiana technologia jest pożądana i korzystna dla pacjenta jako uzupełnienie możliwości terapeutycznych o innowacje. Istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych oraz zgonów z powodu tychże powikłań. Ponieważ zmniejszyłoby się też ryzyko hospitalizacji z powodu problemów sercowo-naczyniowych, refundacja empagliflozyny przełożyłaby się na odczuwalne oszczędności dla Państwa, tak samo jak redukcja absencji chorobowych w pracy czy przechodzeniu na renty”.

[redacted] wskazała, iż „obecnie refundowane leczenie nie u wszystkich jest skuteczne i dobrze tolerowane, a wiele opcji jest przestarzałych, z jednoczesnym brakiem refundacji nowoczesnych technologii. Wysokie ceny (brak refundacji) uniemożliwiają większości pacjentom dostęp do innowacyjnych, skutecznych i bezpiecznych opcji terapeutycznych.” Jednocześnie zaznaczyła ona, iż „rozszerzenie refundacji o leki innowacyjne byłoby ogromnym ułatwieniem dla chorych.”

Zdaniem [REDACTED] „empagliflozyna łączy w sobie nie tylko obniżanie poziomu glukozy we krwi, co jest podstawowym celem leczenia cukrzycy, ale też zmniejsza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Tak więc życie chorych nie tylko nabiera lepszej jakości, ale odczuwalnie się wydłuża.”

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 7.02.2017 r., znak PLR.4600.90.2017.2.RM (data wpływu do AOTMiT 8.02.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Jardiance (empagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 28 tabletek, kod EAN 5909991138509.

Zgodnie z wnioskiem w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej lek Jardiance miałby być dostępny w aptece na receptę 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), przy poziomie odpłatności – 30%. Zgodnie z zapisami art. 14 ust.1 ustawy o refundacji, lek ten kwalifikuje się jednak do odpłatności ryczałtowej.

Wnioskodawca wnioskuje o utworzenie nowej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

Cukrzyca jest grupą chorób metabolicznych, których charakterystyczną cechą kliniczną jest podwyższony poziom glukozy we krwi. Według WHO chorobowość w Polsce wynosi średnio 3,5%. Najważniejszym czynnikiem rokowniczym są powikłania sercowo-naczyniowe. Mimo istotnej roli cukrzycy w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, w przypadku ich wystąpienia leczenie hipoglikemizujące nie przynosi takich efektów, jak leczenie nadciśnienia tętniczego. Ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego w przypadku chorych na cukrzycę jest blisko 3-krotnie wyższe niż u osób bez cukrzycy.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory dla produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) we wnioskowanym wskazaniu wymienił doustne leki przeciwcukrzycowe stosowane w monoterapii w przypadku przeciwwskazań do metforminy (pochodne sulfonilomocznika) lub w skojarzeniu (metformina, pochodne sulfonilomocznika, akarboza). Leki zawierające powyższe substancje są obecnie refundowane w Polsce. Jako dodatkowe komparatory wnioskodawca uwzględnił leki nierefundowane, wskazywane przez rekomendacje kliniczne: leki inkretynowe (inhibitory DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1) oraz leki z grupy inhibitorów SGLT2, do których należy empagliflozyna. Wnioskodawca jako komparatory dla leku Jardiance we wnioskowanym wskazaniu wskazał powyższe leki stosowane w monoterapii i terapii skojarzonej. Zdaniem analityków Agencji leki podawane w monoterapii nie mogą stanowić komparatora dla leku Jardiance, ze względu na fakt, iż zgodnie z wnioskiem miałby on być stosowany u pacjentów stosujących już leki hipoglikemizujące, a więc w terapii złożonej.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W badaniu EMPA-REG OUTCOME empagliflozyny w dawce 10 mg stosowana w monoterapii i w skojarzeniu z leczeniem standardowym wpływała na istotne statystycznie zmniejszenie śmiertelności bez względu na przyczynę oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Pacjenci przyjmujący empagliflozynę w porównaniu z grupą pacjentów leczonych terapią standardową w połączeniu z placebo istotnie statystycznie rzadziej byli hospitalizowani z powodu niewydolności serca lub z powodu niewydolności serca i zgonu sercowo-naczyniowego. U chorych leczonych empagliflozyną istotnej statystycznie redukcji uległo również ryzyko nefropatii, poziom HbA1c oraz masa ciała.

Badanie włączone do AKL wnioskodawcy charakteryzowało się kilkoma istotnymi ograniczeniami. W analizowanym badaniu pacjenci z grupy placebo uzyskali gorszą kontrolę glikemii niż pacjenci w grupie przyjmującej empagliflozynę, co rodzi wątpliwości odnośnie prowadzenia optymalnej terapii przeciwcukrzycowej w tej grupie pacjentów. Należy zwrócić uwagę na możliwe ograniczenia optymalizacji terapii w ramieniu placebo, ze względu na fakt, iż wytyczne kliniczne ograniczają liczbę stosowanych leków do 3. Lek Jardiance zgodnie z wnioskiem refundacyjnym powinien być stosowany w leczeniu skojarzonym, natomiast w badaniu lek był również przyjmowany w monoterapii. Ważnym ograniczeniem badania EMPA-REG jest również fakt, iż

pierwszorzędowy punkt końcowy był w nim analizowany w populacji łączonej pacjentów przyjmujących empagliflozynę w dawce 10 mg i 25 mg oraz pacjentów przyjmujących i nieprzyjmujących insuliny, niemniej wskazano na zbliżone efekty uzyskiwane w obydwu grupach pacjentów. Wyniki dotyczące skuteczności, uzyskane dla pacjentów uprzednio nieleczonych insuliną i stosujących dawkę 10 mg, uzyskano z niepublikowanego dokumentu Clinical Trial Report. Ponadto brak jasno sprecyzowanych zasad leczenia czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w badaniu nie pozwala na jednoznaczną ocenę efektywności empagliflozyny w zakresie redukcji ryzyka zgonów sercowo-naczyniowych.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu EMPA-REG OUTCOME, w grupie przyjmującej empagliflozynę otrzymano istotne statystycznie wyniki wskazujące na redukcję ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ostrej niewydolności nerek i incydentów zakrzepowo-zatorowych. Istotnie statystycznie częściej terapia empagliflozyną prowadziła do wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym lekiem, oraz zakażeń narządów płciowych (ponad 3,5 krotnie większe ryzyko). 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.

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.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania produktu leczniczego Jardiance w ramach terapii dodanej do dotychczasowego leczenia przeciwcukrzycowego z dotychczasowym leczeniem przeciwcukrzycowym. W modelu CUA uwzględniono koszty produktu leczniczego, koszty leczenia powikłań cukrzycy oraz koszty leków przeciwcukrzycowych.

Oszacowany ICUR dla porównania Jardiance + STD vs STD wyniósł 13 440 zł/QALY z perspektywy NFZ i 21 198 zł/QALY z perspektywy wspólnej w wariancie nieuwzględniającym RSS. Przy uwzględnieniu RSS wartości ICUR wynoszą 11 512 zł/QALY z perspektywy NFZ i 19 271 zł/QALY z perspektywy wspólnej.

Wartość progowa CZN leku oszacowana przez wnioskodawcę, wynosi 1 166,19 zł z perspektywy NFZ i 812,80 zł z perspektywy wspólnej. Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto w wariancie podstawowym, nieuwzględniającym RSS. Uwzględniając proponowany przez wnioskodawcę RSS wspomniana wartość progowa ceny zbytu netto leku wynosi 1 183,24 zł z perspektywy NFZ i 824,57 zł z perspektywy wspólnej.

Ograniczeniem analizy jest fakt, że w badaniu RCT EMPA-REG-OUTCOME, na podstawie którego oparto modelowanie, pacjenci przyjmowali różne dawki empagliflozyny – 10 mg i 25 mg, podczas gdy wniosek refundacyjny dotyczy tylko prezentacji leku w dawce 10 mg. Ponadto część pacjentów z badania była leczona insuliną, podczas gdy wskazania refundacyjne odnoszą się tylko do pacjentów niestosujących insuliny. Wnioskodawca zwrócił jednak uwagę, że nie wykazano efektu dawki, a także nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pacjentów leczonych i nieleczonych insuliną pod względem skuteczności empagliflozyny.

Analitycy Agencji zauważyli także, że produkt leczniczy Jardiance powinien być dostępny za odpłatnością ryczałtową, a nie jak proponuje wnioskodawca na poziomie odpłatności 30%. Zmiana poziomu odpłatności przy niezmięnionej CZN i dawce dziennej leku przyczyniłaby się do wzrostu wartości ICUR do poziomu 20 748 zł/QALY. Zwrócono uwagę, że najwyższą ceną, przy której lek Jardiance kwalifikowałby się do poziomu odpłatności na poziomie 30% jest ██████████ PLN. Przy takiej cenie wartość ICUR byłaby niższa od oszacowanej w analizie podstawowej i wynosiłaby 12 842 zł/AQLY.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy NFZ i wspólnej oraz dodatkowo z perspektywy pacjenta. Horyzont czasowy obejmuje 5 lat od momentu objęcia refundacją leku Jardiance. Zgodnie z wariantem podstawowym przedstawionym przez wnioskodawcę, pozytywna decyzja dotycząca refundacji wnioskowanej interwencji spowoduje wzrost wydatków bez względu na perspektywę. Dla płatnika publicznego wzrost ten wyniesie w od 7,3 mln zł do 14,4 mln zł w kolejnych latach bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka oraz ██████████. Oprócz wariantu podstawowego analizy, wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, testując wpływ najistotniejszych parametrów na wyniki analizy. Czynnikiem, których zmiana generowała największe różnice w wynikach była liczebność populacji docelowej oraz prognozowane udziały empagliflozyny w rynku.

Ze względu na niezgodność wnioskowanego poziomu odpłatności z zapisami ustawy refundacyjnej oraz rozbieżnościami w sposobie wyliczania kosztów dobowych empagliflozyny i leków z grupy STD, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne. Największe różnice względem wariantu przedstawionego przez wnioskodawcę uzyskano dla perspektywy NFZ i pacjenta przy założeniu odpłatności ryczałtowej i wyliczeniu kosztów dobowych empagliflozyny w oparciu o DDD. W tym wariantcie koszty inkrementalne płatnika publicznego wyniosą od 26,0 mln zł do 56,4 mln zł w kolejnych latach bez RSS oraz od [REDACTED]. Przyjęcie odpłatności ryczałtowej oznacza wygenerowanie oszczędności dla pacjentów względem scenariusza istniejącego w wysokości od 0,7 mln zł do 1,7 mln zł.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyszukiwaniu wykonanym przez Agencję, odnaleziono 15 rekomendacji refundacyjnych z 8 krajów, odnoszących się do ocenianej interwencji we wskazaniu cukrzyca typu 2. Wszystkie rekomendacje były pozytywne. Tylko 1 rekomendacja kanadyjskiego CADTH z 2016 r. rekomendowała stosowanie empagliflozyny u pacjentów, o zbliżonej charakterystyce do niniejszego wniosku – chorych na cukrzycę typu 2 z towarzyszącą chorobą sercowo-naczyniową. Większość rekomendacji wskazuje na możliwość stosowania empagliflozyny jedynie w terapii skojarzonej. Rekomendacja GMMM 2014 zaznaczyła, że finansowanie inhibitorów SGLT-2 ma niski priorytet.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Duarte 2016	Duarte J, Krarup T, Kohler S, Mattheus M, George J, Woerle HJ, Inzucchi S, Zinman B Effect of baseline HbA1c, renal function, age and glucose-lowering medication on hypoglycaemia in the EMPA-REG OUTCOME trial Abstract #731, EASD 2016
Ferrannini 2013	Ferrannini E, Seman L, Seewaldt-Becker E, Hantel S, Pinnetti S, Woerle HJ. A Phase IIb, randomized, placebo-controlled study of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2013; 15(8):721-728.
Fitchett 2016	Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. <i>Eur Heart J</i> 2016; 37(19):1526-1534.
Fitchett 2016a	Fitchett DH, Inzucchi S, Lachin J, Wanner C, Mattheus M, Johansen OE, Woerle H-J, Broedl UC, Zinman B. EFFECT OF EMPAGLIFLOZIN ON MORTALITY AND CAUSES OF DEATH IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AT HIGH CARDIOVASCULAR RISK. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2016;67(13_S):1869-1869.
Ferrannini 2013	Ferrannini E, Seman L, Seewaldt-Becker E, Hantel S, Pinnetti S, Woerle HJ. A Phase IIb, randomized, placebo-controlled study of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2013; 15(8):721-728.
Häring 2013	Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Diabetes Care</i> 2013; 36(11):3396-3404.
Häring 2015	Haering HU, Merker L, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, Kim G, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> 2015; 110(1):82-90.
Jurišić-Eržen 2016	Jurišić-Eržen D, Johansen O, George J, Mattheus M, Zinman B, Inzucchi S. Effect of empagliflozin when added to insulin in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular (CV) risk: results from EMPA-REG OUTCOME Abstract #732, EASD 2016
Jurišić-Eržen 2016a	Jurišić-Eržen D, Johansen O, George J, Mattheus M, Zinman B, Inzucchi S. Effect of empagliflozin when added to insulin in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular (CV) risk: results from EMPA-REG OUTCOME Poster #732, EASD 2016
Kadowaki 2014	Kadowaki T, Haneda M, Inagaki N, Terauchi Y, Taniguchi A, Koiwai K, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC. Empagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, 12-week, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. <i>Adv Ther</i> 2014; 31(6):621-638
Kovacs 2014	Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: A 24-week, randomized, placebo-controlled trial. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2014; 16(2):147-158
Kovacs 2015	Kovacs CS, Seshiah V, Merker L, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, Kim G, Stella P, Woerle H-J, Broedl UC. Empagliflozin as Add-on Therapy to Pioglitazone with or Without Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Clin Ther</i> 2015; 37(8):1773-1788
Merker 2015	Merker L, Haring HU, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, Kim G, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC. Empagliflozin as add-on to metformin in people with Type 2 diabetes. <i>Diabet Med</i> 2015; 32(12):1555-1567
Neeland 2016	Neeland IJ, McGuire DK, Fernandez CS, Mattheus M, Woerle HJ, Johansen O, Fitchett D. Effect of empagliflozin on anthropometry and indices of visceral and total adiposity in patients with type 2 diabetes mellitus and high cardiovascular risk: EMPA-REG OUTCOME Abstract #730, EASD 2016
Roden 2013	Roden M, Weng J, Eilbracht J, Delafont B, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> 2013; 1(3):208-219
Rosenstock 2013	Rosenstock J, Seman LJ, Jelaska A, Hantel S, Pinnetti S, Hach T, Woerle HJ. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2013; 15(12):1154-1160
Ross 2015	Ross S, Thamer C, Cescutti J, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC. Efficacy and safety of empagliflozin twice daily versus once daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 16-week, randomized, placebo-controlled trial. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2015; 17(7):699-702
Schernthaner 2016	Schernthaner G, Scheen A, Naderali E, Johansen OE, Mattheus M, Zinman B. Impact of Changes in Glucose-Lowering Therapy on Analyses of Glycemic Control and Weight in EMPA-REG OUTCOME Abstract #1127-P, ADA 2016.
Søfteland 2016	Softeland E, Meier J J, Vangen B, Toorawa R, Maldonado-Lutomirsky M, Broedl U C. Empagliflozin as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Linagliptin and Metformin: A 24-Week Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Trial. <i>Diabetes care</i> 2016
Wanner 2016	Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med</i> 2016.

Wanner 2016a	Wanner C, Lee C, Woerle HJ, Mattheus M, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and microvascular outcomes in EMPA-REG OUTCOME. Poster nr. 1086-P, ADA 2016.
Zinman 2014	Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Kempthorne-Rawson J, Newman J, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). <i>Cardiovasc Diabetol</i> 2014; 13:102.
Zinman 2015	Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med</i> 2015; 373(22):2117-2128.
Zinman 2015a	Zinman B. EMPA-REG OUTCOME – Introduction. Oral presentation at EASD, 2015.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AACE-ACE, 2017	Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, Fonseca VA, Garber JR, Garvey WT, Grunberger G, Handelsman Y, Henry RR, Hirsch IB, Jellinger PS, McGill JB, Mechanick JI, Rosenblit PD, Umpierrez GE. Consensus Statement By The American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology On The Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2017 Executive Summary.
ADA, 2017	Cefalu WT. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes – 2017. <i>Diabetes Care</i> . The Journal of Clinical and Applied Research and Education 2017; January 2017 Volume 40, Supplement 1
ADS, 2016	Gunton JE, Cheung NW, Davis TM, Colagiuri, S Zoungas S. Australian Diabetes Society. A new blood glucose management algorithm for type 2 diabetes: a position statement of the Australian Diabetes Society. Updated November 2016.
CADTH 2016	CADTH. CDEC Final Recommendation. Empagliflozin. Indication: Prevention of Cardiovascular Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0488_complete_Jardiance-Oct-28-16.pdf
CADTH 2015	CADTH. CDEC Final Recommendation. Empagliflozin. Indication: Prevention of Cardiovascular Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus; CDEC Meeting, September - 16, 2015, Notice of Final Recommendation – 15.10. 2015
CVZ 2014	Zorginstituut Nederland. GVS rapport 14/25 empagliflozine (Jardiance). 20 listopada 2014
CVZ 2014a	Zorginstituut Nederland. GVS rapport 14/18 empagliflozine (Jardiance). 19 sierpnia 2014
GMMG 2014	Greater Manchester Medicines Management Group .Sodium Glucose Co-transporter 2 (SGLT2) Inhibitors (dapagliflozin, canagliflozin and empagliflozin) for the treatment of adults with type 2 diabetes mellitus (T2DM) to improve glycaemic control. 20.05.2014.
HAS 2016	Haute Autorité de Santé. Avis sur les Médicaments JARDIANCE. 19 octobre 2016. Dostępne online pod adresem: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15171_JARDIANCE_PIC_REEV_Avis3_CT15171.pdf
HAS 2014	Haute Autorité de Santé. Transparency Committee Opinion 17 December 2014. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/jardiance_en_ct13754_val.pdf
NICE, 2016	National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management (NG28). Published: 2 December 2015. Last updated July 2016.
NICE 2015	National Institute for Health and Care Excellence. Empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes (TA336). https://www.nice.org.uk/guidance/ta336/resources/empagliflozin-in-combination-therapy-for-treating-type2diabetes-82602550735045
NCPE 2014	National Centre for Pharmacoeconomics. http://www.ncpe.ie/drugs/empagliflozin-jardiance/ (dostęp: 21.04.2017)
PBAC 2015	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document – November 2015 PBAC Meeting. EMPAGLIFLOZIN oral film coated tablets, 10 mg and 25 mg. http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/empagliflozin-2-psd-november-2015.pdf
PBAC 2015a	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Dostępne online pod adresem: http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/empagliflozin-1-psd-november-2015.pdf
PBAC 2014	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. EMPAGLIFLOZIN, oral tablet, 10 mg, 25 mg, Jardiance®, Boehringer Ingelheim Pty Ltd. PBAC Meeting.Public Summary Document . Lipiec 2014
PTD, 2016	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2016 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. <i>Diabetologia kliniczna</i> 2016; 5 (Supl. A).
RACGP 2016	The Royal Australian College of General Practitioners and Diabetes Australia. General practice management of type 2 diabetes – 2016–18. Melbourne, 2016.
Prescrire, 2016	Empagliflozin (Jardiance) Type 2 diabetes: no rush to use this drug, <i>Rev Prescrire</i> , March 2016; 36 (389), 168-173
SMC 2014	Scottish Medicines Consortium. Empagliflozin (Jardiance); https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/993_14_empagliflozin_Jardiance/empagliflozin_Jardiance
TLV 2014	The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency. Ansökan inom läkemedelsförmånerna. 3233/2014. 11.12.2014

Analiza ekonomiczna

AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
AOTMiT 2016	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016; http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/ r.
Clarke 2002	Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). <i>Med Decis Making</i> . 2002 Jul-Aug;22(4):340-9.
CTR EMPA-REG OUTCOME	Boehringer Ingelheim. A Phase III, multicentre, international, randomised, parallel group, double blind cardiovascular safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) compared to usual care in type 2 diabetes mellitus patients with increased cardiovascular risk. The EMPA-REG OUTCOME® Trial; Clinical Trial Report. BI Trial No.: 1245.25; Document Number: c02695839-01.
Glasziou 2007	Glasziou P, Alexander J, Beller E, Clarke P, the ADVANCE Collaborative Group. Which health-related quality of life score? A comparison of alternative utility measures in patients with Type 2 diabetes in the ADVANCE trial. <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> . 2007;5:21. doi:10.1186/1477-7525-5-21.
GUS 2016	Trwanie życia w 2015 r. Główny Urząd Statystyczny. Warszawa 2016. http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2015-r-,2,10.html
GUS 31/10/2016	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014. http://stat.gov.pl/sygnalne/komun-katy-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2012-2014-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html
GUS CPI 2016	Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. Dostęp on-line: http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-latach-1950-2014 .
Sullivan 2016	Sullivan PW, Ghushchyan VH. EQ-5D Scores for Diabetes-Related Comorbidities. <i>Value Health</i> . 2016 Dec;19(8):1002-1008.
Wermeling 2012	Wermeling PR, Gorter KJ, van Stel HF, Rutten GE. Both cardiovascular and non-cardiovascular comorbidity are related to health status in well-controlled type 2 diabetes patients: a cross-sectional analysis. <i>Cardiovasc Diabetol</i> . 2012 Oct 5;11:121.

Analiza wpływu na budżet

ChPL Jardiance 2017	Charakterystyka Produktu leczniczego Jardiance. Wersja z dnia 19 stycznia 2017 roku. Dostarczona przez Wnioskodawcę.
PBS 2016	Badanie wrażliwości cenowej leku Jardiance, raport z badania, analiza cenowa. PBS, Sopot, styczeń 2016.
PEX PharmaSequence 2017	ECONOMEDICA Cukrzyca 2016. Metoda i wybrane wyniki badania. PEX PharmaSequence, styczeń 2017.

Pozostałe publikacje

AOTM-OT-4350-27/2014	Wniosek o objęcie refundacją leku Zofenil (zofenopryl) we wskazaniu: leczenie ostrego zawału serca oraz łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego. Analiza weryfikacyjna, 16 maja 2014 r.
OT.4350.13.2016	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Abasaglar (insulina glargine) we wskazaniu: cukrzyca typu 2. Analiza weryfikacyjna, 16 września 2016
Pruszczyk 2009	Pruszczyk P., Hryniewiecki T., Drożdż J. (red.), <i>Kardiologia</i> , część I i II, w Wielka Interna, Medical Tribune Polska, Warszawa 2009, cz. I: 567, cz. II: 311
Szczeklik 2016a	Sieradzki J. Cukrzyca, w Gajewski P. (red.) <i>Interna Szczeklika 2016</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2016
Szczeklik 2016b	Budaj A. (red.) <i>Choroby układu krążenia</i> , w Gajewski P. (red.) <i>Interna Szczeklika 2016</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2016
Stanowisko RP nr 176/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r.	
Rekomendacja nr 110/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r.	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 262/2014 z dnia 8 września 2014 r.	
Rekomendacja nr 211/2014 z dnia 8 września 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego. Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny, z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, ██████████, ██████████, ██████████, ██████████, ██████████, Kraków, 2017;
- Załącznik 2. Analiza kliniczna. Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny, z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, ██████████, ██████████, ██████████, ██████████, ██████████, ██████████, Kraków, 2017;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna. Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny, z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, wersja 1.0, ██████████, ██████████, Kraków, 2017;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet i analiza racjonalizacyjna. Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny, z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, wersja 1.0, ██████████, ██████████, 2017;

Siła zaleceń

Siła zaleceń wg ADA 2017

Tabela 36 Siła zaleceń według ADA 2017

Poziom dowodów	Opis
A	<ul style="list-style-type: none"> Jasno sprecyzowane dowody pochodzące z dobrze przeprowadzonych, randomizowanych badań kontrolowanych o odpowiedniej mocy, do których należą: <ul style="list-style-type: none"> dowody pochodzące z dobrze przeprowadzonych badań wielośrodkowych, dowody pochodzące z metaanaliz uwzględniających ocenę jakości. Przekonujące dowody z badań nieeksperymentalnych; Dodatkowe dowody pochodzące z dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań kontrolnych o odpowiedniej mocy, do których należą: <ul style="list-style-type: none"> dowody pochodzące z dobrze przeprowadzonych badań prowadzonych w jednym lub większej ilości ośrodków, dowody pochodzące z metaanaliz uwzględniających ocenę jakości.
B	<ul style="list-style-type: none"> Dodatkowe dowody pochodzące z dobrze przeprowadzonych badań kohortowych: <ul style="list-style-type: none"> dowody pochodzące z dobrze przeprowadzonych prospektywnych badań kohortowych lub rejestrów, dowody pochodzące z dobrze przeprowadzonych metaanaliz badań kontrolnych, Dodatkowe dowody pochodzące z badań kliniczno-kontrolnych
C	<ul style="list-style-type: none"> Dodatkowe dowody pochodzące z badań kontrolowanych niskiej jakości lub badań niekontrolowanych: <ul style="list-style-type: none"> dowody pochodzące z randomizowanych badań klinicznych z jednym lub więcej dużymi lub trzema lub więcej mniejszymi błędami metodologicznymi, które mogą mieć wpływ na rzetelność wyników, dowody pochodzące z badań obserwacyjnych obarczonych wysokim ryzykiem błędu systematycznego (np. serie przypadków z porównaniem z kohortą historyczną), dowody pochodzące z serii przypadków lub opisów przypadków; Niespójne dowody, które potwierdzają rekomendacje.
E	Konsensus ekspertów lub doświadczeni kliniczni.

Aneks 1. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

W związku z obowiązującymi od sierpnia 2016 roku wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem wytycznych.

Analiza ekonomiczna:

- nie ma możliwości pełnej weryfikacji opracowanego modelu, ze względu na fakt, że nie ma możliwości powtórzenia obliczeń, na podstawie których oszacowano wartości dla współczynników regresji parametrycznych modeli ryzyka zdarzeń klinicznych estymowanych w programie SAS, oraz nie ma możliwości weryfikacji wieloczynnikowych, zależnych od czasu parametrycznych modeli regresji skonstruowanych w pakiecie R. Powyższe wersje elektroniczne obliczeń nie zostały udostępnione.

Analiza wpływu na budżet:

- nie przedstawiono sposobu wyszukiwania oraz kryteriów wyboru źródeł danych epidemiologicznych,
- nie oszacowano wpływu technologii wnioskowanej na poszczególne rodzaje kosztów osobno (m.in. nie uwzględniono wydatków na leczenie szpitalne).