



Rekomendacja nr 27/2017

z dnia 5 maja 2017 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Jardiance,
empagliflozinum, tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabletek,
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)**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance, empagliflozinum, tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabletek, EAN 5909991138509, 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), w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanego za odpłatnością w wysokości 30%, **pod warunkiem** obniżenia jego ceny, do spełniającej warunki ustawy o refundacji w zakresie tego poziomu odpłatności.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.

Wyniki jedyne dostępnego badania dobrej jakości analizujące skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów stosujących empagliflozynę w połączeniu z terapią standardową w porównaniu z grupą pacjentów leczonych terapią standardową w połączeniu z placebo wskazały, że empagliflozyna wpływała na klinicznie istotne zmniejszenie śmiertelności bez względu na przyczynę oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Pacjenci przyjmujący empagliflozynę w porównaniu z grupą komparatora istotnie statystycznie rzadziej byli



hospitalizowani z powodu niewydolności serca lub z powodu niewydolności serca i zgonu sercowo-naczyniowego.

Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała istotną statystycznie redukcję ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ostrej niewydolności nerek i incydentów zakrzepowo-zatorowych. Należy jednak zauważyć, że siła interwencji jest niska, i aby uzyskać korzystny wynik terapii należy ją zastosować u co najmniej kilkunastu pacjentów.

Jednak terapia empagliflozyną prowadziła istotnie statystycznie częściej do wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym lekiem oraz zakażeń narządów płciowych (ponad 3,5 krotnie większe ryzyko).

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, wobec czego w opinii Prezesa chorzy poddawani terapii powinni być rzetelnie monitorowani pod tym kątem.

W porównaniu z przyjętym komparatorem oceniana technologia jest efektywna kosztowo. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Jardiance w ramach terapii dodanej wraz z przeciwcukrzycowym leczeniem standardowym (STD) w miejsce samego STD jest droższe, ale bardziej skuteczne.

Należy mieć jednak na uwadze, że w analizie ekonomicznej wykorzystano wyniki dla ogólnej populacji pacjentów, którzy przyjmowali obie dostępne dawki empagliflozyny – 10 mg i 25 mg, podczas gdy wniosek refundacyjny dotyczy leku tylko w dawce 10 mg, a część pacjentów była leczona insuliną, podczas gdy wskazania refundacyjne odnoszą się wyłącznie do pacjentów niestosujących insuliny.

Ponadto zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej, przy uwzględnieniu DDD wg WHO oraz proponowanej ceny zbytu netto (przy uwzględnieniu, iż miesięczna terapia trwa 30 dni, a nie 28, czyli tyle ile tabletek liczy opakowanie), produkt leczniczy Jardiance powinien być dostępny za odpłatnością ryczałtową, nie zaś jak proponuje wnioskodawca na poziomie odpłatności 30%.

Przy niezmienionej cenie zbytu netto proponowanej przez wnioskodawcę i dawce dziennej leku, zastosowanie odpłatności ryczałtowej przyczynia się do wzrostu wartości ICUR w porównaniu do wyniku analizy podstawowej. Przy cenie zbytu netto oszacowanej tak, aby lek Jardiance kwalifikował się do poziomu odpłatności 30% ICUR zyskuje wartość niższą niż wskazana w analizie podstawowej. Niezależnie od wariantu ceny leku i poziomu odpłatności ICUR pozostaje poniżej przyjętego progu opłacalności.

Analiza wpływu na budżet wykazała, że objęcie refundacją leku Jardiance spowoduje wzrost wydatków w całym horyzoncie czasowym, bez względu na perspektywę.

Przeprowadzone, ze względu na niezgodność wnioskowanego poziomu odpłatności z zapisami ustawy refundacyjnej oraz rozbieżnościami w sposobie wyliczania kosztów dobowych empagliflozyny i leków z grupy STD, obliczenia własne wskazały, że największe różnice względem wariantu przedstawionego przez wnioskodawcę występują 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 wznoszą się względem wariantu przedstawionego przez wnioskodawcę ponad 3,5 krotnie w pierwszym roku refundacji.

Uwzględnienie odpłatności ryczałtowej, ceny zbytu netto zgodnej z wnioskowaną i DDD empagliflozyny, prowadzi do powstania oszczędności po stronie pacjentów względem scenariusza istniejącego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Jardiance, empagliflozinum, tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabletek, EAN 5909991138509, z proponowaną ceną zbytu netto [redacted] PLN, 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).

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej to dostępność w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym z wnioskowanym poziomem odpłatności: 30%. Wnioskodawca wnosi o utworzenie nowej grupy limitowej. Wnioskodawca przedstawił instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Cukrzyca jest grupą chorób metabolicznych, których charakterystyczną cechą kliniczną jest wieloletni podwyższony poziom glukozy we krwi przed wystąpieniem objawów klinicznych choroby, 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 jest związana z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym: przyspiesza rozwój miażdżycy, stanowi jej niezależny czynnik ryzyka.

Chorobowość cukrzycy typu 2. w Polsce wynosi 1,6-4,7%, średnio 3,5% (wg WHO). Roczną zapadalność w Polsce na cukrzycę typu 2. 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.

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

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione rekomendacje i wytyczne międzynarodowe wskazują, iż inhibitory SGLT2 mogą być stosowane jako element dwu- i trójlekowej terapii lub podawane w monoterapii, w przypadku nietolerancji metforminy.

Leki finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu cukrzyca, to: inhibitory α -glukozydazy (akarboza), pochodne sulfonylomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd), pochodne biguanidu (metformina) oraz insuliny.

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

Leki stosowane w terapii skojarzonej stanowią odpowiedni komparator dla leku Jardiance we wnioskowanym wskazaniu.

Opis wnioskowanego świadczenia

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

Empagliflozyna jest wnioskowana do refundacji 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).

Wskazania zarejestrowane (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL)) do stosowania obejmują leczenie dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z dietą i aktywnością fizyczną:

- w monoterapii, kiedy nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji,
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.

Wnioskowane wskazanie dotyczy populacji węższej niż wynikająca z dokumentów rejestracyjnych (tylko w terapii skojarzonej u wyselekcjonowanej grupy pacjentów).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

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

Do przeglądu systematycznego włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją EMPA-REG OUTCOME, porównujące terapię empagliflozyną z placebo (STD+EMPA-10 vs STD+PLC), ocenione w skali Jadada na 5/5 punktów, z hipotezą główną noninferiority i okresem obserwacji: EMPA: mediana 3,2 roku, STD+PLC: mediana 3,1 roku, w której istniała możliwość modyfikacji leczenia hipoglikemizującego. Liczebność populacji nieleczonych wcześniej insuliną i przyjmującej empagliflozynę w dawce 10 mg: EMPA-10: 1213 vs (STD + PLC): 1198 osób. Terapia standardowa (STD) obejmuje stosowanie: metforminy, pochodnych sulfonilomocznika, inhibitorów DPP-4, agonistów PPAR- γ , agonistów GLP-1.

Wyniki przedstawiono dla subpopulacji chorych nieleczonych insuliną, jako najbardziej zbliżonej do populacji wnioskowanej (uwzględnia ona jednak również pacjentów stosujących jedynie dietę i wysiłek fizyczny).

Nie zidentyfikowano publikacji dotyczących badań efektywności praktycznej empagliflozyny w populacji chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Skuteczność kliniczna

Statystycznie istotne różnice wyników na korzyść stosowanej interwencji w populacji pacjentów nie przyjmujących insuliny, stosujących dawkę 10 mg, w porównaniu z komparatorem uzyskano dla parametrów:

- ryzyko zgonu bez względu na przyczynę, które było niższe o [redacted]: HR¹ (95% CI) = [redacted];
- ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego było niższe o [redacted]: HR (95% CI) = [redacted];
- ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy (bez udaru mózgu zakończony zgonem) było niższe o [redacted]: HR (95% CI) = [redacted];
- ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca było niższe o [redacted]: HR (95% CI) = [redacted];

Brak istotności statystycznej różnic wyników pomiędzy interwencją a komparatorem odnotowano w zakresie:

- złożonych punktów końcowych:
 - 3P-MACE (zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar mózgu);
 - 4P-MACE (zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar mózgu, lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej),
- zawał serca (zakończony zgonem, bądź nie), z wyłączeniem zawałów niemych,
- udar mózgu (zakończony zgonem, bądź nie).

Bezpieczeństwo

Istotne statystycznie różnice wyników (populacja obejmuje też pacjentów przyjmujących insulinę) na korzyść stosowanej interwencji w porównaniu z komparatorem uzyskano dla parametrów:

- zdarzenia niepożądane ogółem, według nasilenia i ciężkości:
 - ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych było niższe o 10%: RR² (95% CI) = 0,90 (0,81; 1,00); RD³ (95% CI) = 0,03 (-0,05; 0,00); interwencję należy zastosować u co najmniej 40 pacjentów, aby uzyskać korzystny wynik terapii, NNT⁴ (95% CI) = 40 (21; 1491);
 - ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (dowolne) spadło o 12%: RR (95% CI) = 0,88 (0,82; 0,95); RD (95% CI) = -0,05 (-0,08; -0,02); interwencję należy zastosować u co najmniej 21 pacjentów, aby uzyskać korzystny wynik terapii, NNT (95% CI) = 21 (13; 46);
- inne zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu:
 - ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek było niższe o 22%: RR (95% CI) = 0,78 (0,62; 0,98); RD (95% CI) = -0,01 (-0,03; 0,00); interwencję należy zastosować u co najmniej 68 pacjentów, aby uzyskać korzystny wynik terapii, NNT (95% CI) = 68 (36; 748);
 - ryzyko wystąpienia incydentu zakrzepowo-zatorowego było niższe o 55%: RR (95% CI) = 0,45 (0,20; 0,98); RD (95% CI) = 0,00 (-0,01; 0,00); interwencję należy zastosować u co najmniej 212 pacjentów, aby uzyskać korzystny wynik terapii, NNT (95% CI) = 212 (109; 4276).

Istotne statystycznie różnice wyników na niekorzyść stosowanej interwencji w porównaniu z komparatorem uzyskano dla parametrów:

¹ współczynnik hazardu (ang. hazard ratio);

² ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio);

³ różnica ryzyk (ang. risk difference);

⁴ liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat);

- zdarzenia niepożądane ogółem, według nasilenia i ciężkości:
 - ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym lekiem wzrosło o 21 %: RR (95% CI) = 1,21 (1,09; 1,33); RD (95% CI) = 0,05 (0,02; 0,07); NNH⁵ (95% CI) = 21 (14; 43);
- zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu:
 - ryzyko wystąpienia zakażenia narządów płciowych wzrosło ponad 3,5-krotnie: RR (95% CI) = 3,62 (2,59; 5,07); RD (95% CI) = 0,05 (0,04; 0,06); NNH (95% CI) = 22 (18; 28):
 - u mężczyzn: RR (95% CI) = 3,62 (2,33; 5,61); RD (95% CI) = 0,04 (0,03; 0,05); NNH (95% CI) = 26 (20; 38);
 - u kobiet: RR (95% CI) = 3,55 (2,10; 6,00); RD (95% CI) = 0,07 (0,04; 0,09); NNH (95% CI) = 16 (11; 25).

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy interwencją a komparatorem odnotowano dla parametrów:

- zdarzenia niepożądane ogółem, według nasilenia i ciężkości:
 - zdarzenie niepożądane (dowolne),
 - ciężkie zdarzenie niepożądane – zgon,
 - zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,
- zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI):
 - epizody hipoglikemii:
 - potwierdzony epizod hipoglikemii,
 - potwierdzony epizod hipoglikemii wymagający pomocy medycznej,
- zakażenia dróg moczowo-płciowych:
 - zakażenie dróg moczowych,
 - zakażenie dróg moczowych u mężczyzn,
 - zakażenie dróg moczowych u kobiet,
 - powikłane zakażenie dróg moczowych – hasła według MedDRA,
- inne zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu:
 - zmniejszenie objętości płynów,
 - ostre uszkodzenie nerek,
 - cukrzycowa kwasica ketonowa,
 - złamanie kości.

Do bardzo częstych działań niepożądanych ($\geq 1/10$) wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Jardiance (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.

W ChPL zamieszczono informację, iż w trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu inhibitorów SGLT2⁶, w tym empagliflozyny zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej, w tym przypadki zagrażające życiu.

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.

⁵ liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia niekorzystnego punktu końcowego (*ang. number needed to harm*);

⁶ inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2;

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

- EMA, (Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)) - informuje, że najczęstszym zdarzeniem niepożądanym (występuje u >1/10 pacjentów) związanym ze stosowaniem empagliflozyny w połączeniu z insuliną lub pochodnymi sulfonilomocznika jest hipoglikemia.
- Baza ADRR⁷ (European database of suspected adverse drug reaction reports, Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków). Zgodnie z odnalezionymi 18 kwietnia 2017 r. informacjami, w bazie ADRR zgłoszono 845 podejrzewanych działań niepożądanych leku Jardiance. 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 (Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)), informuje o zaakceptowaniu wskazania leku Jardiance uwzględniającego choroby sercowo-naczyniowe u osób chorych na cukrzycę. Jako istotne zdarzenia niepożądane wymienia: 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 SGLT2 wskazano na ryzyko ciężkiego zakażenia dróg moczowych i odmiedniczkowego zapalenia nerek.
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), zamieszcza 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 kwasicy ketonowej, jako rzadkiego działania niepożądanego. Zalecono, aby w przypadku podejrzenia tego schorzenia lub w przypadku jego wystąpienia zaprzestać leczenia z zastosowaniem SGLT2. Również pacjenci przechodzący poważne operacje lub przebywający w szpitalu w związku z poważną chorobą powinni tymczasowo przerwać leczenie. Wskazano również, iż włączenie terapii SGLT2 u pacjentów, u których wystąpiła już kwasica ketonowa, nie jest zalecane oraz, że pacjenci hospitalizowani mogą wznowić terapię po ustabilizowaniu ich stanu.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- randomizacja w badaniu EMPA-REG OUTCOME została przeprowadzona bez uwzględnienia czynnika leczenia insuliną, co stanowi ograniczenie wiarygodności wniosków z analizy odnoszących się do wnioskowanej subpopulacji; w publikacjach 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; trudno zatem wnioskować na temat wyjściowego podobieństwa analizowanych grup pacjentów;

⁷ 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;

- subpopulacja pacjentów nieleczonych insuliną obejmowała, poza chorymi leczonymi innymi lekami hipoglikemizującymi, także niewielką grupę pacjentów, u których do momentu włączenia do badania nie prowadzono jakiejkolwiek farmakologicznej kontroli glikemii; jest to grupa o charakterystyce niezgodnej z definicją populacji wnioskowanej;
- brak możliwości zmiany terapii hipoglikemizującej w ramieniu placebo w okresie pierwszych 12 tygodni badania, a następnie po tym okresie możliwa 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; stwarza to ryzyko, iż sposób leczenia tej grupy pacjentów nie był optymalny;
- 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, przy czym największe znaczenie dla zmniejszenia ryzyka wystąpienia 3P-MACE i 4P-MACE miała istotna redukcja ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego, podczas gdy częstość udarów w populacji mITT⁸ nieznacznie wzrosła; (różnica wyników pomiędzy interwencją a komparatorem nie była istotna statystycznie);
- w analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono niepublikowane materiały dostarczone przez producenta (*Clinical Trial Report* stanowiący uzupełnienie wyników uzyskanych dla subpopulacji pacjentów nieleczonych insuliną), co utrudnia weryfikację i ogranicza wnioskowanie na ich podstawie.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- 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;
- wyniki bezpieczeństwa przedstawiono dla wnioskowanej dawki leku – 10 mg, ale w szerszej populacji obejmującej pacjentów zarówno leczonych, jak i nieleczonych insuliną;
- terapia podstawowa (STD) obejmowała postępowanie prowadzone według lokalnych wytycznych, które mogą być odmienne od polskich wytycznych postępowania klinicznego;
- standardowa terapia hipoglikemizująca stosowana u pacjentów włączonych do badania EMPA-REG OUTCOME obejmowała wszystkie dopuszczone do obrotu leki przeciwcukrzycowe z wyłączeniem leków z grupy inhibitorów SGLT2, do których należy empagliflozyna; zatem 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; może to ograniczać uogólnienie wyników uzyskiwanych w grupie kontrolnej w odniesieniu do komparatora zdefiniowanego, jako leczenie wyłącznie lekami refundowanymi; obecność leków nierefundowanych w terapii stosowanej w badaniu odpowiada rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce;
- w badaniu nie zdefiniowano spójnych zasad profilaktyki i leczenia chorób sercowo-naczyniowych (były one zgodne 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;

⁸ analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem i innymi kryteriami ograniczającymi liczebność (ang. modified intention-to-treat);

- w badaniu około 3% pacjentów przyjmowało terapię skojarzoną 4 lekami i więcej. Polskie wytyczne wskazują tymczasem możliwość prowadzenia terapii z zastosowaniem maksymalnie 3 leków.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 130 002 zł (3 x 43 334 zł).

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

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii empagliflozyna (10 mg) w skojarzeniu ze standardową terapią przeciwcukrzycową (EMPA + STD) przeprowadzono w porównaniu ze standardową terapią przeciwcukrzycową (STD) w dożywotnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent), z zastosowaniem analizy kosztów-żyteczności.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono medyczne koszty bezpośrednie: koszty empagliflozyny, leczenia powikłań cukrzycy, koszty innych leków przeciwcukrzycowych (metforminy, pochodnych sulfonylomocznika, tiazolidynedionu, akarbozy, glinidów, DPP-4⁹, GLP-1¹⁰, insulin).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Jardiance wraz z STD w miejsce samej STD jest droższe, ale bardziej skuteczne.

Oszacowany ICUR dla porównania EMPA + STD vs STD wyniósł:

- bez uwzględnienia proponowanego RSS:
 - 13 440 zł/QALY z perspektywy NFZ;
 - 21 198 zł/QALY z perspektywy wspólnej.
- z uwzględnieniem RSS:
 - 11 512 zł/QALY z perspektywy NFZ;

⁹ Inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV;

¹⁰ analogi glukagonopodobnego petydu-1;

- 19 271 zł/QALY z perspektywy wspólnej.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości nie zmieniają wnioskowania z analizy podstawowej, przy czym ICUR zawsze jest niższy od progu opłacalności. 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 probabilistycznej analizie wrażliwości 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.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej określona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu opłacalności (130 002 PLN/QALY), wynosi:

- bez uwzględnienia RSS:
 - 1 166,19 zł z perspektywy NFZ;
 - 812,80 zł z perspektywy wspólnej.
- z uwzględnieniem RSS:
 - 1 183,24 zł z perspektywy NFZ;
 - 824,57 zł z perspektywy wspólnej.

Obliczenia własne Agencji

W związku z przyjęciem dla technologii ocenianej nieprawidłowego poziomu odpłatności tj. 30% zamiast ryczałtu, a także w związku z przyjęciem przez wnioskodawcę dla ocenianej technologii dawki dziennej 10 mg, a nie DDD, wynoszącego 17,5 mg, z równoczesnym przyjęciem dla komparatorów dawki DDD, przeprowadzono obliczenia własne.

Przyjęcie odpłatności ryczałtowej przy proponowanej niezmienionej cenie zbytu netto [] PLN (CZN) oraz dziennej dawce 10 mg dla produktu Jardiance przyczyniłoby się do wzrostu wartości ICUR (do 20 748 zł/QALY).

Do wyższego wzrostu ICUR (do poziomu 27 019 zł/QALY) przy poziomie odpłatności 30% przyczyniłoby się również przyjęcie dawki dziennej na podstawie DDD – 17,5 mg.

Przy dostosowaniu ceny leku do możliwości zachowania odpłatności na poziomie 30% (CZN [] PLN), wartość ICUR wyniosłaby 12 842 zł/QALY i byłaby niższa od wartości oszacowanej w analizie podstawowej wnioskodawcy.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- wnioskowaną interwencją jest empagliflozyna w dawce 10 mg; tymczasem w analizie ekonomicznej wykorzystano wyniki uzyskane dla populacji ogólnej z badania klinicznego EMPA-REG OUTCOME, w którym pacjenci przyjmowali dawki empagliflozyny – 10 mg i 25 mg, która jest szersza niż populacja docelowa;
- 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 dostosowana do ich stanu klinicznego w celu poprawy kontroli glikemii;
- zaznaczenia wymaga fakt, iż w analizie klinicznej wykazano wpływ stosowania empagliflozyny na redukcję ryzyka zgonów ogółem o []; nie zostało to przetestowane w ramach analizy

wrażliwości podczas, gdy długość przeżycia wpływa na czas stosowania leku w ramieniu empagliflozyny, a tym samym na zmianę kosztów po stronie interwencji.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- ze względu na brak danych długookresowych (okres obserwacji dla EMPA w badaniu EMPA-REG OUTCOME wyniósł 3,2 roku), oszacowania w dożywotnim horyzoncie czasowym są obarczone niepewnością.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne, dowodzące wyższości wnioskowanego produktu leczniczego nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia finansowania ze środków publicznych produktu Jardiance (empagliflozyna) we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono z perspektywy płatnika (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjentów), a ze względu na dopłatę pacjenta do terapii, także z perspektywy pacjenta) w 5-letnim horyzoncie czasowym, z uwzględnieniem zakwalifikowania empagliflozyny do nowej grupy limitowej z poziomem odpłatności – 30%.

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

Populację docelową pacjentów, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku objęcia jej refundacją, oszacowano dla poszczególnych lat refundacji odpowiednio na poziomie

_____); _____; _____; _____;

Wyniki obliczeń wnioskodawcy wykazały wzrost wydatków bez względu na przyjętą perspektywę oraz zastosowanie zaproponowanego RSS.

Wzrost wydatków w latach 2017 – 2022:

- dla płatnika publicznego:
 - bez zastosowania mechanizmu dzielenia ryzyka wyniesie od 7,3 mln do 14,4 mln zł;
 - z uwzględnieniem RSS: [REDACTED] zł;
- w perspektywie wspólnej:
 - bez uwzględnienia RSS wyniesie od 9,9 mln do 20,4 mln zł;
 - z uwzględnieniem RSS: [REDACTED];
- z punktu widzenia pacjentów:
 - wzrost wydatków wyniesie od 2,6 mln do 6,0 mln zł.

W wyniku analizy wrażliwości stwierdzono, że największy wpływ na wyniki mają: liczebność populacji docelowej oraz prognozowane udziały leku Jardiance.

Zarówno w przypadku 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.

Obliczenia własne Agencji

Zgodnie z weryfikacją Agencji, przy proponowanej cenie zbytu oraz wartości DDD właściwą odpłatnością byłaby odpłatność ryczałtowa.

Agencja przeprowadziła dwa warianty obliczeń własnych:

- z uwzględnieniem poziomu odpłatności ryczałtowej, kosztów empagliflozyny wyznaczonych w oparciu o dawkę dobową w wysokości DDD (17,5 mg) oraz określając gotowość do płacenia pacjentów na poziomie 100%:
 - bez RSS wydatki NFZ wzrosną od 18,8 mln zł w 1. roku refundacji do 42,3 mln zł w 5. roku refundacji względem wariantu przyjętego przez wnioskodawcę;
 - z uwzględnieniem mechanizmu RSS, [REDACTED];
- zakładając obniżenie CZN do maksymalnej wartości, dla której poziom odpłatności wyniesie 30% ([REDACTED] zł) i kalkulacji kosztów empagliflozyny na podstawie dawki dobowej równej DDD oraz gotowość do płacenia określoną dla wysokości dopłaty świadczeniobiorcy równej [REDACTED] (obliczenia własne na podstawie ankiety wnioskodawcy):
 - bez RSS wydatki NFZ wzrosną od 6,2 mln zł w 1. roku refundacji do 14,2 mln zł w 5. roku refundacji;
 - z uwzględnieniem mechanizmu RSS, [REDACTED].

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.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet mają wpływ następujące aspekty:

- 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;

- w analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki dla całej populacji badania – tj. pacjentów przyjmujących empagliflozynę w dawce 10 i 25 mg; jednak populacja docelowa obejmuje pacjentów przyjmujących lek w dawce 10 mg, stąd wyniki skuteczności klinicznej przedstawiono w rekomendacji tylko dla tej subpopulacji pacjentów; natomiast w pozostałych analizach wnioskodawca wykorzystuje sumaryczne wyniki dla grup stosujących 10 mg i 25 mg empagliflozyny; zgodnie z założeniami analizy wnioskodawcy empagliflozyna ma być stosowana w dawce 10 mg/dzień podawana w terapii skojarzonej z innymi lekami hipoglikemizującymi;
- 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 (która jest niższa od uwzględnionej w badaniu ankietowym), założenia wnioskodawcy prowadzą do niedoszacowania wydatków związanych ze stosowaniem empagliflozyny w scenariuszu nowym, a rzeczywiste przejęcie rynku może odbiegać od zakładanego;
- 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; może to powodować zaniżenie kosztów empagliflozyny względem leków z grupy STD;
- wnioskodawca deklaruje, że na podstawie wyników badania EMPA-REG w zakresie kontroli glikemii można uznać, że nie ma różnic między poszczególnymi dawkami leku w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych; nie przedstawia jednak stosownych analiz, a 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;
- 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; brak jednak takich danych w publikacjach dotyczących wyników badania EMPA-REG oraz w CTR (Clinical Trial Report).

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- oszacowanie populacji docelowej przyjęte w wariantcie podstawowym analizy (oparte na niepublikowanych danych z analizy wykonanej na zlecenie wnioskodawcy w ramach projektu ECONOMEDICA Cukrzyca 2016) 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); należy wskazać na ograniczenie analizy opartej na wynikach projektu ECONOMEDICA, czyli krótki okres ([]) prowadzenia ewidencji pacjentów, na podstawie której wyznaczono liczebność pacjentów z cukrzycą typu 2;
- dane otrzymane od eksperta nie pozwalają na oszacowanie populacji docelowej; na podstawie danych NFZ nie można wyodrębnić populacji z brakiem kontroli glikemii; 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.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na wprowadzeniu na rynek i objęciu refundacją odpowiedników dla rytuksymabu, którego ochrona patentowa wygasła w 2013 r. Opisane rozwiązanie obejmuje wprowadzenie do refundacji odpowiedników generycznych/biopodobnych po wygaśnięciu ochrony patentowej leku oryginalnego, która już wygasła.

Oszacowane przez wnioskodawcę oszczędności w każdym z 5-ciu lat horyzontu analizy przewyższają koszty inkrementalne ewentualnej refundacji preparatu Jardiance o ponad 60 mln zł.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących leczenia cukrzycy typu 2, które zostały opublikowane po dopuszczeniu empagliflozyny do obrotu na terenie Unii Europejskiej:

- PTD 2016 rekomenduje empagliflozynę:
 - W I linii w przypadku nietolerancji metforminy;
 - w II linii jako dołączenie do metforminy i w terapii trójlekowej;
 - w IV linii w przypadkach, gdy środki zastosowane łącznie nie są wystarczające do uzyskania wyrównania metabolicznego;
 - wytyczne przewidują możliwość stosowania inhibitorów SGLT-2 w skojarzeniu z insuliną w przypadku współistnienia otyłości.
- American Association Of Clinical Endocrinologists/American College Of Endocrinology, AACE/ACE 2017:
 - rekomenduje empagliflozynę w pierwszych 3 z 4 linii leczenia, a w 4. z dołączeniem insuliny ;
 - wskazano też na potencjalnie korzystny efekt liraglutylu i empagliflozyny w zastoinowej niewydolności serca.
- American Diabetes Association, ADA 2017 wskazuje, że należy rozważyć zastosowanie empagliflozyny:
 - lub liraglutylu w przypadku pacjentów z rozpoznaną miażdżycą układu sercowo-naczyniowego, u których kontrola cukrzycy długo utrzymuje się na poziomie suboptymalnym;
 - w terapii podwójnej lub potrójnej;

- rekomendacje zwracają też uwagę na wyniki randomizowanych badań empagliflozyny i liraglutynu, potwierdzających ich pozytywny wpływ na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z cukrzycą i zwiększonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych.
- Australian Diabetes Society, ADS 2016:
 - rekomenduje inhibitor SGLT-2 we wszystkich 4. liniach leczenia w mono i terapii skojarzonej;
 - powołuje się na wyniki badania EMPA-REG w kwestii korzyści sercowo-naczyniowych związanych ze stosowaniem empagliflozyny.
- The Royal Australian College of General Practitioners and Diabetes, RACGP 2016 rekomenduje inhibitor SGLT-2:
 - I linia leczenia, gdy metformina jest przeciwwskazana lub nietolerowana;
 - II linia: jeżeli sulfonilomocznik jest przeciwwskazany lub nietolerowany, można rozpocząć terapię innym lekiem: DPP-4i, SGLT-2i¹¹;
 - po III linii leczenia: jeśli pacjent przyjmuje insulinę bazową: możliwe jest dodanie inhibitora SGLT-2 lub GLP-1 RA lub wprowadzenie intensywnej insulinoterapii;
 - 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; zaznaczono, iż brak jest danych długoterminowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tych leków oraz, że prosty algorytm krokowy może nie odpowiadać potrzebom poszczególnych pacjentów.
- National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE 2016, w terapii skojarzonej:
 - 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;
 - 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).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 15 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych przygotowanych przez 9 organizacji. Dotyczyły one oceny stosowania empagliflozyny w cukrzycy typu 2., lecz różniły się w zakresie uwzględnianych skojarzeń z innymi lekami oraz możliwości zastosowania w monoterapii.

Stosowanie empagliflozyny rekomendują do refundacji:

- w terapii skojarzonej w 5. krajach (Kanada, Wielka Brytania i Szkocja, Australia, Holandia, Szwecja):
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH 2015 i 2016 (charakterystyka pacjentów zbliżona do wnioskowanej pod względem towarzyszącej choroby sercowo-naczyniowej w rekomendacji);
 - Scottish Medicines Consortium, SMC 2014;
 - Greater Manchester Medicines Management Group, GMMMG 2014 (inhibitory SGLT-2 mają niski priorytet potrzeby refundacji);
 - College Voor Zorgverzekeringen, CVZ 2014 i 2014a;
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC 2015, 2015a (z wyjątkiem stosowania w skojarzeniu z tiazolidynedionem, inhibitorem DPP-4 oraz agonistą receptora GLP-1) i 2014;
 - The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency, TLV 2014;
- u pacjentów, u których nie ma możliwości stosowania sulfonilomocznika w terapii skojarzonej z metforminą:
 - College Voor Zorgverzekeringen, CVZ 2014;

¹¹ inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2;

- Scottish Medicines Consortium, SMC 2014;
- w monoterapii u pacjentów nietolerujących metforminy lub w skojarzeniu z innymi lekami hipoglikemizującymi, w tym z insuliną:
 - Haute Autorité de Santé, HAS 2016;
- w monoterapii u pacjentów z przeciwwskazaniami do metforminy i brakiem możliwości stosowania sulfonylomocznika i pioglitazonu:
 - National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE 2016.

Rekomendacje refundacyjne pozytywne dla populacji pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 z niewłaściwą kontrolą glikemii, mimo stosowanego leczenia oraz diety i ćwiczeń:

- w monoterapii, gdy występuje nietolerancja na metforminę wydały:
 - National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE 2014;
 - Haute Autorité de Santé, HAS 2014 i 2016;
- w skojarzeniu z insulinoterapią umożliwiają:
 - National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE 2014;
 - Scottish Medicines Consortium, SMC 2014;
 - Haute Autorité de Santé, HAS 2014 i 2016;
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC 2015.

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

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia wpłynięcia 7.02.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.90.2017.2.RM), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Jardiance, empagliflozinum, tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabletek, EAN 5909991138509, 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), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 43/2017 z dnia 4 maja 2017 roku w sprawie oceny leku Jardiance (empagliflozyna), kod EAN 5909991138509, w leczeniu pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 43/2017 z dnia 4 maja 2017 roku w sprawie oceny leku Jardiance (empagliflozyna), kod EAN 5909991138509, w leczeniu pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego.
2. 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 N OT.4350.6.2017.