

Załącznik 1. Odpowiedź na uwagi zawarte w piśmie OT.4230.21.2021.MPo.10

Dotyczy: oceny analiz zawartych we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto produktu leczniczego:

- Jardiance (empagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909991138509

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

I. W ramach wszystkich analiz

1. Populacja uwzględniona w analizach jest węższa od populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana. Wniosek refundacyjny obejmuje populację dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA. Tymczasem analizy wnioskodawcy oparte są na założeniu stosowania wnioskowanego preparatu jako terapia *add-on* do standardowej terapii niewydolności serca, a nie jak wynika z wniosku – niezależnie od leczenia lub jego braku. W świetle powyższej uwagi, analizy Wnioskodawcy nie spełniają w całości wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r.

Odpowiedź Wnioskodawcy

Populacja docelowa wniosku jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym i w swoich kryteriach nie obejmuje określenia rodzaju towarzyszącej farmakoterapii lub braku jej stosowania. We wniosku żadnymi kryteriami nie ograniczono możliwości zastosowania i rodzaju farmakoterapii (przy czym możliwa konstelacja leków towarzyszących jest bardzo szeroka, w zależności od etiologii niewydolności serca, ciężkości objawów, chorób towarzyszących i przeciwwskazań do grup leków), natomiast przy charakteryzowaniu chorych, u których rzeczywiście będzie stosowana empagliflozyna oparto się na aktualnych wytycznych klinicznych i rzeczywistej praktyce.

Należy jednak podkreślić, że przewlekła niewydolność serca, a zwłaszcza postać ze zredukowaną frakcją wyrzutową, jest chorobą o niekorzystnym rokowaniu, śmiertelność w całej populacji niezależnie od etiologii wynosi około 10% rocznie, a mediana przeżycia od wystąpienia objawów klinicznych wynosi 6 lat

(Surdacki 2021). Wiosek dotyczy chorych objawowych, czyli co najmniej takich, u których zwykła aktywność fizyczna prowadzi do objawów klinicznych. Chorzy ci powinni być zatem objęci optymalną farmakoterapią zgodnie z aktualnymi wytycznymi.

Aktualne wytyczne kliniczne i polska praktyka kliniczna jednoznacznie wskazują, że leczenie HFrEF **rozpoczyna się już u chorych bezobjawowych** – zalecane są ACEI (**leki te należy stosować u każdego chorego z LVEF \leq 40%, niezależnie od występowania objawów klinicznych**), beta-blokery (u chorych po zawale serca), antagoniści aldosteronu (u chorych po zawale serca ze współistniejącą cukrzycą) (*ESC-HFA 2021, Surdacki 2021*). Należy również zaznaczyć, że najczęstszą etiologią przewlekłej niewydolności serca jest nadciśnienie tętnicze i choroba niedokrwienna serca i te jednostki chorobowe także wymagają optymalnej farmakoterapii, obejmującej również ACEI (ARB), beta-blokerów, antagonistów aldosteronu, itd.

W analizie nie zakładano, że analizowana populacja będzie węższa niż populacja wnioskowana czy rejestracyjna, poszukiwano natomiast populacji, jaka rzeczywiście będzie stosować empagliflozynę. Zgodnie z opublikowanymi w 2021 r. wytycznymi *European Society of Cardiology* (ESC) i *Heart Failure Association* (HFA) podstawą leczenia HFrEF jest farmakoterapia i powinna zostać wdrożona przed rozważeniem terapii inwazyjnych oraz obok interwencji nefarmakologicznych. Istnieją trzy główne cele leczenia pacjentów z HFrEF: 1) zmniejszenie śmiertelności, 2) zapobieganie nawrotom hospitalizacji z powodu pogorszenia HF oraz 3) poprawa stanu klinicznego, wydolności funkcjonalnej i jakości życia chorych (*ESC-HFA 2021*).

Chorym z objawową HFrEF (II-IV wg NYHA, LVEF \leq 40%), zgodnie z wytycznymi *ESC-HFA 2021*, zaleca się stosowanie ACEI lub ARNI, β -blokerów i antagonistów receptora mineralokortykoidowego, z uwagi na ich wykazany wpływ na przeżycie, zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z przyczyn HF oraz złagodzenie objawów. **Podstawę leczenia chorych na HFrEF stanowią obecnie 4 grupy leków: ACEI lub ARNI, β -blokerów i MRA oraz flozyny** (inhibitory SGLT2: empagliflozyna lub dapagliflozyna), których stosowanie prowadzi do zmniejszenia ryzyka hospitalizacji i zgonu z powodu HF (I, A). Według wytycznych *ESC-HFA 2021* stosowanie inhibitorów SGLT2: empagliflozyny lub dapagliflozyny zalecane jest **u wszystkich chorych leczonych ACEI lub ARNI, β -blokerami i MRA**, niezależnie od obecności cukrzycy typu 2, z wyjątkiem pacjentów nietolerujących takiego leczenia lub z przeciwwskazaniami do niego.

Wskazania rejestracyjne i proponowane refundacyjne nie wykluczają możliwości zastosowania empagliflozyny jako monoterapii u chorego z objawową HFrEF, jednak biorąc pod uwagę rzeczywistą praktykę

kliniczną w polskich warunkach oraz jednoznaczne wytyczne postępowania terapeutycznego jest to założenie nierealistyczne, byłyby to sytuacja zupełnie wyjątkowa i niezgodna z obowiązującą sztuką lekarską.

ESC-HFA 2021 McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021 Aug 27;ehab368. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Epub ahead of print.

Surdacki 2021 Surdacki A, Kruszelnicka O, Chychel B, Bednarek J, Chyrchel M, Dubiel J. Przewlekła niewydolność serca W: Interna Szczeklika, I. Choorby układu krążenia. Ł. Niewydolność serca; 414-434. Medycyna Praktyczna, Kraków 2021.

2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie ekonomicznej i wpływu na budżet posługiwano się Komunikatem DGL dotyczącym wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za rok 2020 r. Korekta z dnia 14.06.2021; podczas gdy na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dostępny był komunikat dotyczący wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-czerwiec 2021 r.

Odpowiedź Wnioskodawcy

Dane refundacyjne z Komunikatu DGL za rok 2020 r. wykorzystano w analizach jedynie do wyznaczenia wag (udziału) poszczególnych produktów leczniczych w średnim ważonym koszcie substancji czynnych, natomiast ceny jednostkowe każdego z produktów pochodziły z aktualnego na dzień złożenia wniosku wykazu leków refundowanych na dzień 1 września 2021 r. (MZ 20/08/2021). Mając świadomość dostępności komunikatu NFZ za pierwsze półrocze 2021 r. uznano, że dane sprzedażowe pochodzące z dłuższego okresu będą lepiej odzwierciedlać długookresowe zmiany i wahania sprzedaży na rynku (warto przy tym zauważyć, że wszystkie produkty lecznicze o najwyższym udziale w 2020 r. pozostają refundowane na chwilę obecną). Ponadto za względu na objęcie poszczególnych grup leków wspólnymi grupami limitowymi, ceny jednostki (miligrama) poszczególnych produktów z perspektywy płatnika publicznego były zbliżone, przez co wybór wag nie miał zauważalnego znaczenia dla oszacowań średnich kosztów.

II. Analiza kliniczna

1. Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy problemu decyzyjnego nie przedstawiono opisu wszystkich technologii opcjonalnych, pominięto opis preparatu Forxiga (dapagliflozyna), a także preparatów zakwalifikowanych przez Wnioskodawcę jako SoC, m.in. Entresto (sakubitryl + walsartan) i Digoxin Teva (digoksyna), w zakresie wskazań do stosowania, dawkowania i sposobu podawania, przeciwwskazań do stosowania oraz specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania.

Odpowiedź Wnioskodawcy

Na prośbę Agencji dołączono opis wspomnianych preparatów (Załącznik nr 2), przy czym zaznaczyć należy, że nie są to leki refundowane w Polsce w rozważanym wskazaniu.

III. Analiza ekonomiczna

1. W analizie wrażliwości analizy ekonomicznej pominięto istotny parametr modelu (§5 ust.9 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie testowano wariantu analizy, w którym zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 wykorzystane zostaną tylko parametry o wykazanej znamienności statystycznej, natomiast pozostałe parametry powinny zostać wykluczone z modelowania albo powinny mieć neutralny wpływ na wynik modelu. Biorąc pod uwagę powyższe, proszę o przedstawienie dodatkowego scenariusza analizy wrażliwości, w którym testowano brak różnic dla śmiertelności ogółem (zgodnie z wynikami badania EMPEROR-Reduced).

Odpowiedź Wnioskodawcy

Analizę uzupełniono o dwa dodatkowe scenariusze, w których przyjęto:

- Scenariusz 1: brak różnic dla śmiertelności ogółem, przy zachowaniu różnic w zakresie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV),
- Scenariusz 2: brak różnic zarówno dla śmiertelności ogółem jak i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV).

[Redacted text block]

Tabela 1. [Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Tabela 2. [Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 3. [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 4. [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Odpowiedź Wnioskodawcy

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy, do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- 2) podobnej skuteczności.

Zgodnie z art. 15 ust. 2 pkt ustawy, po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie wspólnej grupy limitowej, w przypadku gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków.

Produkt leczniczy Jardiance, tabl. powł., 10 mg, 28 szt. (EAN 05909991138509) jest aktualnie objęty wspólną grupą limitową „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny” z innymi produktami leczniczymi zawierającymi inhibitory SGLT2 (dapagliflozynę – Forxiga i kanagliflozynę – Invokana). Biorąc pod uwagę brak dowodów na różnice w skuteczności inhibitorów SGLT2 we wskazaniu HfrEF oraz jednakowe wskazania kliniczne do stosowania inhibitorów SGLT2. Należy zauważyć, że ze względu na brak możliwości kwalifikacji produktu do dwóch różnych grup limitowych w ramach wykazu aptecznego, utworzenie odrębnej grupy limitowej dla empagliflozyny spowodowałoby zmiany w warunkach finansowania w ramach wskazania obecnie objętego refundacją (cukrzyca typu 2 u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c \geq 8 % oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym). W związku z powyższym zakłada się utrzymanie produktu Jardiance w aktualnej grupie limitowej 251.0 po wnioskowanym rozszerzeniu wskazań refundacyjnych.

V. w ramach wskazania źródeł danych:

1. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§8 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie podano danych bibliograficznych przeglądu systematycznego z metaanalizą „Ofori-Asenso 2021” wykorzystanego do oszacowania wskaźnika *compliance* w analizie wpływu na budżet. 2.

Odpowiedź Wnioskodawcy

Poniżej uzupełnienie danych bibliograficznych w analizie wpływu na budżet.

Ofori-Asenso R, Sahle BW, Chin KL, Mazidi M, Ademi Z, De Bruin ML, Liew D. Poor adherence and persistence to sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in real-world settings: Evidence from a systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev. 2021 Jan;37(1):e3350. doi: 10.1002/dmrr.3350. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32447808.

2. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§8 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W przedłożonych analizach nie przedstawiono imion i nazwisk autorów badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych.

Ponadto, uprzejmie proszę o przeprowadzenie kalkulacji cen progowych w odniesieniu do aktualnej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość tj. 166 758 PLN/QALY określonego zgodnie z obwieszczeniem Prezesa GUS z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017-2019 (M.P. z 2021 r., poz. 991). W przypadku przeprowadzenia powyższych kalkulacji proszę o zaktualizowanie wszystkich kosztów uwzględnionych w analizach na dzień złożenia uzupełnień.

Odpowiedź Wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono zaktualizowane kalkulacje cen progowych w odniesieniu do aktualnej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość tj. 166 758 PLN/QALY. W obliczeniach zaktualizowano wszystkie koszty uwzględnione w analizie na dzień złożenia uzupełnień; aktualizacja dotyczyła cen jednostkowych leków standardowych (zgodnie z Obwieszczeniem MZ 21/10/2021); pozostałe koszty pozostały aktualne na dzień złożenia uzupełnień.

