

Załącznik 1.

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 refundacyjnego, tj. w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

W odpowiedzi na pismo otrzymane w dniu 25 lipca br., znak: WS.4230.2.2022.ZZW.AZ, w sprawie niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Jardiance, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku: w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość, względem wymagań określonych w Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74) poniżej przedstawiono stosowne wyjaśnienia.

I. Uwagi do całości analiz:

1. **Kryteria włączenia do badania EMPA-REG OUTCOME nie są zgodne z kryteriami wnioskowanego wskazania refundacyjnego.** Wnioskowane wskazanie refundacyjne brzmi następująco:

„Pacjenci z cukrzycą typu 2 stosujący co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub

3. obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:

- wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet,
- dyslipidemia,
- nadciśnienie tętnicze,
- palenie tytoniu,
- otyłość.”

Kryteria włączenia do badania EMPA-REG OUTCOME przedstawione w Analizie Klinicznej Wnioskodawcy (AKL) na str. 52–54 obejmują wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe, którego definicja nie odpowiada wnioskowanym kryteriom dotyczącym bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego:

- w zakresie pkt 1 – zawężenie kryteriów do wybranych zdarzeń klinicznych,
- w zakresie pkt 2 – brak kryteriów odnoszących się do uszkodzenia innych narządów,
- w zakresie pkt 3 – brak kryteriów odnoszących się do czynników ryzyka (poza otyłością).

W związku z powyższym wymagania minimalne określone w §4, §5, §6 Rozporządzenia zostały ocenione jako niespełnione.

Odpowiedź Wnioskodawcy

Obecnie lek Jardiance jest objęty refundacją u pacjentów, którzy poza kryteriami definiującymi ciężkość cukrzycy i zakres stosowanego leczenia przeciwcukrzycowego, spełniają kryterium dotyczące bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (MZ 21/06/2022). Kryterium to brzmi: „1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość;”, a zatem jest identyczne, z kryterium przyjętym w przedmiotowym wniosku dla leku Jardiance, zakładającym złagodzenie jedynie kryteriów kontroli cukrzycy i towarzyszącego leczenia, przy braku zmiany kryteriów sercowo-naczyniowych.

W pierwotnym wniosku refundacyjnym dla leku Jardiance, kryteria dotyczące ryzyka sercowo-naczyniowego nie były wyodrębnione, natomiast występowało kryterium obecności „udokumentowanej choroby 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)”, zgodne z kryteriami włączenia do badania EMPA-REG OUTCOME. Wspomniane kryteria refundacyjne w zakresie dotyczącym bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego zostały zdefiniowane dopiero przez Ministra Zdrowia na etapie wydania obowiązującej na dzień

dzisiejszy pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Jardiance. Ponieważ w poprzednim wniosku, jak i w we wniosku aktualnie ocenianym przez Agencję, dowody kliniczne dla leku Jardiance pochodzą z badania EMPA-REG OUTCOME, uznano, że właściwym podejściem będzie zachowanie w zapisie nowego wnioskowanego wskazania definicji bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia.

Ponadto należy podkreślić, że populacja badania EMPA-REG OUTCOME zgodnie z kryteriami włączenia w całości spełnia kryterium potwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej i nie następuje żadne zawężenie kryteriów do wybranych zdarzeń klinicznych – przedstawione kryteria włączenia służą warunkowi potwierdzenia obecności choroby sercowo naczyniowej (co jest też kryterium refundacyjnym) i obejmują pełne szerokie spektrum choroby sercowo naczyniowej, od choroby niedokrwiennej serca, poprzez udary mózgu, po chorobę zarostową tętnic obwodowych. Czyli już tylko z tego powodu spełnia kryteria włączenia i zgodności z kryteriami refundacyjnymi, poza tym warto podkreślić, że jest to populacja z obecną chorobą sercowo-naczyniową, zatem cięższa i spełniająca podstawowy warunek zastosowania flozyn zgodnie z wytycznymi.

Ponadto w populacji badania EMPA-REG OUTCOME w znaczącym odsetku występowało uszkodzenie narządów (czyli spełnienie kolejnego kryterium wysokiego ryzyka choroby sercowo-naczyniowej) nefropatia (objawiająca się białkomoczem) u około 20%, retinopatia u 20%, jak również występowały czynniki ryzyka – 45% populacji było >65 rż, 80% było leczonych z powodu dyslipidemii, 95% było leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego, BMI ≥ 30 występowało u 51%, a 59% paliło aktualnie lub w przeszłości.

Należy zatem podkreślić, że populacja badania EMPA-REG OUTCOME odpowiada kryteriom refundacyjnym i reprezentuje różne definicje wysokiego ryzyka choroby sercowo-naczyniowej.

MZ 21/06/2022 Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2022 r.

2. **Wybór komparatora został uznany za niewłaściwy.** Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej (m.in. PTD z 2022 r.) w przypadku nieskuteczności metforminy, zaleca się dołączenie pochodnych sulfonilomocznika, inhibitora DPP-4, agonisty receptora GLP-1, inhibitora SGLT-2 lub agonisty PPAR- γ . Wydaje się zatem, że dodanie empagliflozyny do nieskutecznej monoter-

pii powinno zostać porównane z dodaniem innego z aktualnie refundowanych leków przeciwcukrzycowych, np. w schemacie empagliflozyna + metformina vs. pochodna sulfonilomocznika + metformina.

W związku z powyższym wymagania minimalne określone w §4, §5, §6 Rozporządzenia zostały ocenione jako niespełnione.

Odpowiedź Wnioskodawcy

W badaniu rejestracyjnym leku Jardiance (EMPA-REG OUTCOME), pacjenci z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (ze względu na obecność udokumentowanej choroby układu sercowo-naczyniowego) otrzymywali przede wszystkim standardowe leczenie przeciwcukrzycowe:

- leczenie podstawowe (*background therapy*) – ustabilizowane postępowanie, któremu pacjent był poddawany przez co najmniej 12 tygodni przed włączeniem do badania (farmakologiczne bądź wyłącznie dieta i ćwiczenia – zgodnie z lokalnymi wytycznymi, przy czym 98% populacji otrzymywało leczenie przeciwcukrzycowe), powinno być kontynuowane w sposób niezmienny przez pierwsze 12 tygodni badania, od momentu randomizacji (o ile nie zaszła potrzeba wdrożenia leczenia ratunkowego);
- ewentualna modyfikacja leczenia hipoglikemizującego, jeżeli było to konieczne w celu uzyskania kontroli glikemii na poziomie właściwym dla danego pacjenta, zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego, po upływie co najmniej 12 tygodni od randomizacji – zwiększenie dawek dotychczas stosowanych leków i/lub dodanie kolejnego leku lub całkowita zmiana leczenia;

Pacjenci ci zostali dodatkowo podzieleni na grupy, które oprócz leczenia standardowego, niezależnie otrzymywały empagliflozynę lub placebo (*Zinman 2015*).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo wyjściową charakterystykę grup wyodrębnionych w wyniku randomizacji, pod względem leczenia hipoglikemizującego stosowanego przed włączeniem do badania.

Charakterystyka wyjściowa	STD+EMPA N = 4687	STD+PBO N = 2333
Monoterapia	1380 (29,4)	691 (29,6)
Monoterapia insuliną	626 (13,4%)	326 (14,0)
Monoterapia metforminą	506 (10,8%)	234 (10,0)
Monoterapia pochodną sulfonilomocznika	219 (4,7%)	113 (4,8)
Terapia dwulekowa	2259 (48,2)	1148 (49,2)

Charakterystyka wyjściowa	STD+EMPA N = 4687	STD+PBO N = 2333
Leki, przyjmowane w monoterapii lub leczeniu skojarzonym- metformina	3459 (73,8)	1734 (74,3)
Leki, przyjmowane w monoterapii lub leczeniu skojarzonym- pochodna sulfonylomocznika	2014 (43,0)	992 (42,5)
Leki, przyjmowane w monoterapii lub leczeniu skojarzonym- inhibitor DPP-4	529 (11,3)	267 (11,4)
Leki, przyjmowane w monoterapii lub leczeniu skojarzonym- agonista PPAR-γ	198 (4,2)	101 (4,3)
Leki, przyjmowane w monoterapii lub leczeniu skojarzonym- agonista GLP-1	126 (2,7)	70 (3,0)
Leki, przyjmowane w monoterapii lub leczeniu skojarzonym- insulina	2252 (48,0)	1135 (48,6)
Postępowanie bez udziału insuliny	2435 (52,0)	1198 (51,8)

Z powyższej tabeli wynika, że udziały poszczególnych schematów związanych z bezpośrednim leczeniem cukrzycy były praktycznie takie same u pacjentów, którzy otrzymali dodatkową profilaktykę zdarzeń sercowo-naczyniowych (empagliflozyna), czy też otrzymali wyłącznie placebo. Co więcej, w badaniu EMPA-REG OUTCOME, w trakcie trwania badania, niezależnie od stosowania empagliflozyny, czy placebo, podstawowa terapia przeciwcukrzycowa w razie konieczności mogła być intensyfikowana m.in. poprzez dołączenie kolejnego leku. Nie miało to jednak żadnego wpływu na stosowanie empagliflozyny, ze względu na inny cel terapeutyczny (profilaktyka zdarzeń sercowo-naczyniowych).

Zatem z jednej strony, empagliflozyna stanowi niezależną terapię, nakierowaną na inny cel, niż podstawowe leczenie cukrzycy, ale jednocześnie jej obecność nie pozostawała bez wpływu na to leczenie. W publikacjach z badania *EMPA-REG OUTCOME* podano dane pozwalające ocenić wpływ stosowania empagliflozyny na intensywność stosowania innych leków hipoglikemizujących (z uwzględnieniem insuliny). W publikacji z badania (*Zinman 2015*) podano liczby i odsetki pacjentów, u których rozpoczęto stosowanie nowego leku podczas trwania badania (w pełnym okresie obserwacji), w grupie EMPA i STD+PBO (populacja mITT). Dodatkowo w materiałach konferencyjnych (abstrakt *Schernthaler 2016* i poster *Schernthaler 2016a*) podano odsetki pacjentów, u których w czasie badania dokonano intensyfikacji terapii hipoglikemizującej stosowanej wyjściowo u pacjenta, dodano lek hipoglikemizujący, bądź wdrożono obie z wymienionych modyfikacji przebiegu leczenia. W ok. 3-letnim okresie obserwacji w grupie leczonej empagliflozyną odnotowano **zmniejszone**, względem grupy kontrolnej, zapotrzebowanie na dodanie kolejnego leku hipoglikemizującego (19,5% vs 31,5%; $p < 0,0001$). Nie można jednak tego faktu interpretować jako proste zastępowanie innych leków cukrzycowych, których wskazania nie obejmują profilaktyki zdarzeń sercowo-naczyniowych, nie pokrywają się ze wskazaniem dla empagliflozyny. Biorąc więc pod uwagę wskazania rejestracyjne empagliflozyny, na podstawie dostępnych dowodów

klinicznych nie jest możliwe uznanie refundowanych podstawowych leków przeciwcukrzycowych jako adekwatnych komparatorów dla leku Jardiance.

- Zinman 2015** Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720
- 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.
- Schernthaner 2016a** 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* || Poster#1127-P, ADA 2016.

3. W uzasadnieniu przyjętej w analizie podstawowej Analizy Ekonomicznej Wnioskodawcy (AE) wielkości dawki empagliflozyny na poziomie 10 mg raz na dobę, Wnioskodawca podkreślił, że w rozważanym wskazaniu leczenia pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego dawka ta będzie zapewniać równoważny efekt kliniczny jak dawka maksymalna, a wariant z założeniem dobowej dawki EMPA w wysokości 17,5 mg należy traktować jako skrajnie konserwatywny i mało realistyczny w praktyce.

Natomiast parametrami skuteczności porównywanych strategii leczenia w modelu były częstości zdarzeń klinicznych związanych z powikłaniami cukrzycy (w zakresie powikłań sercowo-naczyniowych: zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, przemijający napad niedokrwienny mózgu, rewaskularyzacja mięśnia sercowego, zgon sercowo-naczyniowy; w zakresie powikłań mikroangiopatii: progresja do makroalbuminurii, uszkodzenie nerek, rozpoczęcie terapii nerkozastępczej), dla których uzyskano istotny statystycznie (lub nieistotny) efekt leczenia empagliflozyną w dziennej dawce 10 lub 25 mg. W ramach analizy wrażliwości testowano konserwatywny scenariusz skuteczności empagliflozyny z uwzględnieniem wyłącznie istotnych statystycznie (na poziomie istotności 5%) efektów empagliflozyny (hospitalizacja z powodu niewydolności serca, zgon sercowo-naczyniowy, progresja do makroalbuminurii, uszkodzenie nerek), które uzyskano, analizując łącznie dwie dawki leku. Zdaniem analityków parametrami skuteczności porównywanych strategii leczenia w modelu powinny być częstości zdarzeń klinicznych związanych z powikłaniami cukrzycy, dla których uzyskano istotny statystycznie efekt empagliflozyny w dawce 10 mg raz na dobę (zgodnej z dawką w modelu).

Ponadto, Wnioskodawca nie przedstawił przejrzystych i spójnych kryteriów wyboru parametrów skuteczności uwzględnionych w modelu.

Odpowiedź Wnioskodawcy

Zgodnie ze złożonym wnioskiem refundacyjnym zakłada się, że lek Jardiance® będzie standardowo stosowany wyłącznie w dawce 10 mg/d. W modelu ekonomicznym uwzględniono jednak wyniki skuteczności dla połączonych grup empagliflozyny w dawkach 10 i 25 mg, ponieważ w badaniu EMPA-REG OUTCOME nie stwierdzono żadnych różnic w skuteczności między grupami EMPA 10 mg i EMPA 25 mg, a krzywe przeżycia dla najważniejszych punktów końcowych w praktyce pokrywały się dla obu ramion. Biorąc pod uwagę, że zagregowanie wyników dla połączonych dawek zwiększało precyzję oszacowania parametrów modeli ryzyka powikłań, zastosowane podejście wydaje się jak najbardziej uzasadnione i nie stoi w sprzeczności z założeniami dotyczącymi dawkowania leku.

Ponadto, zidentyfikowano dodatkowe, następujące niezgodności:

II. W ramach analizy klinicznej:

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, nie zawiera wskazania opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria, o których mowa w pkt 4 lit. a i b. (§ 4. ust. 1 pkt 5).

Wyjaśnienie:

Włączone do analizy przeglądy systematyczne (Aronow 2017, Jiang 2022) obejmowały populację szerszą niż określona w schemacie PICOS.

Odpowiedź Wnioskodawcy

Przeglądy systematyczne Aronow 2017 oraz Jiang 2022 były jedynymi odnalezionymi, które spełniały przyjęte kryteria włączenia, gdzie poddano ocenie wpływ empagliflozyny na zdarzenia sercowo-naczyniowe (cel leczenia zgodnie z wytycznymi), dlatego zostały szczegółowo opisane w analizie Wnioskodawcy. Pomimo pewnych ograniczeń, pominięcie tych opracowań obniżyłoby jakość opracowanej analizy klinicznej dla leku Jardiance.

Aronow 2017

Aronow WS, Shamliyan T. Comparative effectiveness and safety of empagliflozin on cardiovascular mortality and morbidity in adults with type 2 diabetes. *Ann Transl Med* 2017; 5(23):455

Jiang 2022

Jiang Y, Yang P, Fu L, Sun L, Shen W, Wu . Comparative Cardiovascular Outcomes of SGLT-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13:802992

- Przeгляд, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4. ust. 3 pkt 1).

Wyjaśnienie:

Jak wskazano w pkt. 2 uwag ogólnych dodanie empagliflozyny do nieskutecznej monoterapii powinno zostać porównane z dodaniem innego z aktualnie refundowanych leków przeciwcukrzycowych, np. w schemacie empagliflozyna + metformina vs. pochodna sulfonilomocznika + metformina.

Odpowiedź Wnioskodawcy

Jak wspomniano w odpowiedzi na uwagę I.2. podstawowe leki przeciwcukrzycowe w schematach wielolekowych nie mogą być komparatorem dla empagliflozyny, gdyż ich zastosowanie nie obejmuje głównego wskazania leku Jardiance, jakim jest profilaktyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.

- Przeгляд, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4 (§ 4. ust. 3 pkt 2).

Wyjaśnienie:

Jak wskazano w pkt. 1 uwag ogólnych kryteria włączenia do badania EMPA-REG OUTCOME przedstawione w AKL obejmują wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe, tym samym badanie nie spełnia kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego określonych w schemacie PICOS.

Odpowiedź Wnioskodawcy

Badanie EMPA-REG OUTCOME obejmuje pacjentów:

- z niekontrolowaną cukrzycą (spełnione kryterium PS i refundacyjne),
- stosujących leczenie przeciwcukrzycowe – co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy przyjmowało wyjściowo 98% populacji badania (spełnione kryterium PS i refundacyjne)
- z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym –
 - kryteria włączenia obejmowały potwierdzoną chorobę sercowo-naczyniową (jako kryteria włączenia do badania przedstawiono szczegółowe kryteria kliniczne, ale obejmują one całe spektrum choroby sercowo naczyniowej, od choroby niedokrwiennej serca, poprzez udary mózgu, po chorobę zarostową tętnic obwodowych – nie są to kryteria

zawężające, jedynie dzięki temu spełniony jest warunek „potwierdzona choroba”) – zatem można uznać, że 100% populacji spełnia definicję kryterium refundacyjnego „potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa” (spełnione kryterium PS i refundacyjne),,

- o ponadto w populacji badania EMPA-REG OUTCOME występowały uszkodzenia narządów – nefropatia (objawiająca się białkomoczem) u około 20%, retinopatia u 20% (znaczący odsetek pacjentów spełniał zatem nawet 2 kryteria wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego) – i populacja z uszkodzeniem narządów była reprezentowana w wynikach (spełnione kryterium PS i refundacyjne),
- o obecność głównych czynników ryzyka w badaniu EMPA-REG OUTCOME – 45% populacji było >65 rż, 80% było leczonych z powodu dyslipidemii, 95% było leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego, 59% paliło aktualnie lub w przeszłości, BMI >30 występowało u 51% (znaczący odsetek pacjentów spełniał zatem nawet 2 kryteria wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego) – i populacja z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego była reprezentowana w wynikach (spełnione kryterium PS i refundacyjne)

Zatem należy jednoznacznie stwierdzić, że badanie EMPA-REG OUTCOME spełnia kryteria włączenia i obejmuje populację z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, gdyż populacja badania w całości spełnia co najmniej jedno kryterium refundacyjne a znaczący odsetek spełnia ich co najmniej dwa albo więcej.

III. W ramach analizy ekonomicznej:

1. Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich oszacowań i kalkulacji, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenia oszacowań i kalkulacji po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5. ust. 2 pkt 7).

Wyjaśnienie:

Dokument elektroniczny analizy ekonomicznej nie daje możliwości powtórzenia wszystkich kalkulacji i oszacowań. 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.

Odpowiedź Wnioskodawcy

Wnioskodawca w ramach prac nad adaptacją globalnego modelu ekonomicznego dla leku Jardiance® nie dysponował danymi pierwotnymi z badania EMPA-REG OUTCOME, na podstawie których oszacowano wartości dla współczynników regresji parametrycznych modeli ryzyka zdarzeń klinicznych, ani samymi obliczeniami (w pakietach statystycznych R i SAS) w oparciu, o które wspomniane modele zostały opracowane. Powyższa kwestia była również poruszana w ocenie wniosku refundacyjnego dla leku Jardiance®, ocenianego przez AOTMiT w ramach zlecenia nr 29/2017 Ministra Zdrowia, dotyczącego podobnego zakresu wskazań refundacyjnych. W tamtym wniosku ocena ekonomiczna oparta była na tym samym modelu ekonomicznym i analogiczne uwagi zostały zgłoszone przez Analityków Agencji. Niemniej jednak Rada Przejrzystości uznała za zasadne, a Prezes AOTMiT zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance, po czym Minister Zdrowia wydał pozytywną decyzję dla tego leku i wpisał go na listę leków refundowanych. Można więc uznać, że i w przedmiotowym wniosku dotyczącym rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Jardiance kwestia dostępności informacji wskazanych przez Agencję nie powinna mieć istotnego znaczenia, gdyż jest to standardowe ograniczenie spotykane w przypadku praktycznie każdego modelu ekonomicznego, w którym konieczne są obliczenia prowadzone na ściśle poufnych danych z poziomu pacjenta, pochodzące bezpośrednio z badania klinicznego dla wnioskowanego leku.

2. Wnioskodawca nie przedstawił badania RCT dowodzącego wyższości wnioskowanej technologii nad innymi, refundowanymi schematami dwulekowymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. Zachodzą zatem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, więc analiza ekonomiczna powinna zawierać kalkulację urzędowej ceny zbytu leku w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (§5. ust. 6 pkt 1-3 Rozporządzenia).

Odpowiedź Wnioskodawcy

Jak wspomniano w odpowiedzi na uwagę nr I.2. pisma Agencji, komparatorem dla leku Jardiance, stosowanego jako terapia dodana do szeroko rozumianej terapii standardowej jest ta sama terapia standardowa bez dodania Jardiance, zgodnie z badaniem rejestracyjnym EMPA-REG OUTCOME. Jest to badanie wysokiej jakości badanie RCT dowodzące wyższości empagliflozyny nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w rozważanym wskazaniu w Polsce – w badaniu tym porównywano ten lek z placebo, ale dodanym właśnie do leczenia standardowego, które obejmowało leki przeciw cukrzycowe i insuliny stosowane w wielu różnych schematach, dobranych odpowiednio dla danego chorego i modyfikowanych (rozszerzanych) w razie konieczności w czasie trwania badania. Komparatorem dla Jardiance nie są więc wybrane schematy dwulekowe, refundowane i stosowane *de facto* w innym celu – bezpośredniej terapii cukrzycy, a nie w profilaktyce zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dlatego powyższa uwaga Agencji nie znajduje uzasadnienia i należy uznać, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.