



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Jardiance (empagliflozyna)  
we wskazaniu:**

pacjenci z cukrzycą typu 2, stosujący co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Analiza weryfikacyjna

Nr: WS.4230.2.2022

Data ukończenia: 11.08.2022 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2022 poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2022 poz. 1233 z późn. zm.).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2022 poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2022 poz. 1233 z późn. zm.).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>3P-MACE</b>	Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe składające się z 3 punktów: wystąpienie zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca niezakończonym zgonem lub udaru mózgu niezakończonym zgonem (ang. <i>3-point major adverse cardiovascular event</i> )
<b>4P-MACE</b>	Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe składające się z 4 punktów: wystąpienie zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca niezakończonym zgonem, udaru mózgu niezakończonym zgonem lub hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (ang. <i>4-point major adverse cardiovascular event</i> )
<b>95% CI</b>	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i> )
<b>AACE</b>	American Association of Clinical Endocrinologists
<b>ACE</b>	American College of Endocrinology
<b>ACEi</b>	Inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitors</i> )
<b>ACR</b>	Wskaźnik albumina/kreatynina
<b>ADA</b>	American Diabetes Association
<b>ADR</b>	Działanie niepożądane leku (ang. <i>adverse drug reaction</i> )
<b>ADRR</b>	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków
<b>AE</b>	Analiza ekonomiczna
<b>AESI</b>	Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. <i>Adverse Events of Special Interest</i> )
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	Analiza kliniczna
<b>ALP</b>	Fosfataza alkaliczna
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa
<b>AMSTAR</b>	Narzędzie oceny przeglądów systematycznych (ang. <i>A Measurement Tool To Assess Systematic Reviews</i> )
<b>APD</b>	Analiza problemu decyzyjnego
<b>AR</b>	Analiza racjonalizacyjna
<b>ARB</b>	Blokery receptora angiotensynowego (ang. <i>angiotensin receptor blockers</i> )
<b>ARNi</b>	Antagoniści receptorów angiotensyny II i inhibitory neprylizyny (ang. <i>Angiotensin Receptor-Nepriylisin Inhibitor</i> )
<b>AST</b>	Aminotransferaza asparaginianowa
<b>AWB / BIA</b>	Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego (ang. <i>Budget impact analysis</i> )
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BMI</b>	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
<b>CABG</b>	Pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. <i>Coronary artery bypass grafting</i> )
<b>CADTH</b>	The Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health
<b>CANA</b>	Kanagliflozyna
<b>CDA</b>	The Canadian Diabetes Association
<b>CEA</b>	Analiza kosztów-efektywności (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>ChUSN</b>	Choroba układu sercowo-naczyniowego
<b>CPI</b>	Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (ang. <i>Consumer Price Index</i> )
<b>CTR</b>	Raport z badania klinicznego (ang. <i>Clinical Trial Report</i> )
<b>CUA</b>	Analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i> )
<b>CV</b>	(zdarzenia) sercowo-naczyniowe (ang. <i>Cardio-Vascular</i> )
<b>CVD</b>	Choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>cardiovascular disease</i> )
<b>CZN</b>	Cena zbytu netto
<b>DAPA</b>	Dapagliflozyna
<b>DDD</b>	Dobowa dawka leku ustalona przez Światową Organizację Zdrowia
<b>DES</b>	Symulacja zdarzeń dyskretnych (ang. <i>discrete event simulation</i> )

<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>DKA</b>	Cukrzycowa kwasica ketonowa (ang. <i>diabetic ketoacidosis</i> )
<b>DKD</b>	Cukrzycowa choroba nerek (ang. <i>diabetic kidney disease</i> )
<b>DPP-4</b>	Inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4 (ang. <i>Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors</i> )
<b>EASD</b>	European Association for the Study of Diabetes
<b>EBM</b>	Medycyna oparta na dowodach (ang. <i>evidence based medicine</i> )
<b>EFTA</b>	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. <i>European Free Trade Association</i> )
<b>eGFR</b>	Współczynnik przesączenia kłębuszkowego (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EMPA</b>	Empagliflozyna
<b>EMPA-10</b>	Empagliflozyna w dawce 10 mg dziennie
<b>EMPA-25</b>	Empagliflozyna w dawce 25 mg dziennie
<b>EQ-5D</b>	Standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. <i>EuroQol – 5 Dimensions</i> )
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>EURD</b>	Wykaz unijnych dat referencyjnych (ang. <i>European Union Reference Dates</i> )
<b>FAERS</b>	FDA Adverse Event Reporting System
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
<b>FPG</b>	Glukoza na czczo (ang. <i>Fasting Plasma Glucose</i> )
<b>G-BA</b>	Gemeinsamer Bunsesausschuss
<b>GGN</b>	Górna granica normy
<b>GLP-1</b>	Glukagonopodobny peptyd-1 (ang. <i>Glucagon-like peptide-1</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HbA1c</b>	Hemoglobina glikowana
<b>HDL</b>	Lipoproteiny o wysokiej gęstości (ang. <i>high-density lipoprotein</i> )
<b>HF</b>	Niewydolność serca (ang. <i>heart failure</i> )
<b>HHF</b>	Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. <i>hospitalization for heart failure</i> )
<b>HIS</b>	Healthcare Improvement Scotland
<b>HR</b>	Hazard względny (ang. <i>Hazard Ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health technology assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Dziesiąta wersja Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>ICER</b>	Inkrementalny wskaźnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
<b>IDF</b>	International Diabetes Federation
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )
<b>JGP</b>	Jednorodne Grupy Pacjentów
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LDL</b>	Lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein</i> )
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r., poz. 1977, z późn. zm.)
<b>LVEF</b>	Frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. <i>left ventricle ejection fraction</i> )
<b>LY</b>	Przeżycie całkowite
<b>LYG</b>	Zyskane lata życia (ang. <i>Life Years Gained</i> )
<b>MACE</b>	Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (ang. <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i> )
<b>MCAD</b>	Wielonaczyniowa choroba wieńcowa (ang. <i>multivessel coronary artery disease</i> )

<b>MD</b>	Średnia różnica (ang. <i>Mean Difference</i> )
<b>mITT</b>	Modyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>Modified intention to treat</i> )
<b>MODY</b>	Cukrzyca typu dorosłych u osób młodych (ang. <i>maturity onset diabetes of the young</i> )
<b>MV</b>	Zdarzenie mikronaczyniowe
<b>MZ</b>	Minister Zdrowia / Ministerstwo Zdrowia
<b>NBP</b>	Narodowy Bank Polski
<b>NCD</b>	Choroby niezakaźne (ang. <i>noncommunicable disease</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHS</b>	National Health Service
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (ang. <i>Number Needed to Treat</i> )
<b>NYHA</b>	<i>New York Heart Association</i>
<b>OADs</b>	Doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. <i>Oral Antidiabetic Agents</i> )
<b>OECD</b>	Organizacja Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (ang. <i>Organisation for Economic Cooperation and Development</i> )
<b>OR</b>	Iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i> )
<b>p.o.</b>	Doustnie
<b>PAD</b>	Choroba tętnic obwodowych (ang. <i>Peripheral Arterial Disease</i> )
<b>PBO</b>	Placebo
<b>PBS</b>	Pharmaceutical Benefits Scheme
<b>PICOS</b>	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj badania ( ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> )
<b>PKB</b>	Produkt Krajowy Brutto
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PPAR-γ</b>	Receptor gamma aktywowany przez proliferatory peroksysomów (ang. <i>Peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i> )
<b>PPP</b>	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
<b>PPP+P</b>	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów
<b>PSA</b>	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> )
<b>PSD</b>	Polskie Stowarzyszenie Diabetyków
<b>PSM</b>	Pochodne sulfonylomoczn ka
<b>PSURs</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i> )
<b>PTAC</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
<b>PTD</b>	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
<b>pt-y</b>	Liczba osobołat (ang. <i>patient-year</i> );
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life years</i> )
<b>QALYG</b>	Zyskana liczba lat życia skorygowana jego jakością (ang. <i>quality-adjusted life year gain</i> )
<b>RACGP</b>	The Royal Australian College of General Practitioners
<b>RCT</b>	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka (ang. <i>Risk Difference</i> )
<b>RoB</b>	Ryzyko błędu systematycznego (ang. <i>Risk of Bias</i> )
<b>RoB2</b>	Risk of Bias Tool 2.0
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4 z późn. zm.)

<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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)
<b>RR</b>	Ryzyko względne (ang. <i>Relative Risk</i> )
<b>RSS</b>	Instrumenty dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing schemes</i> )
<b>SE</b>	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i> )
<b>SGLT-2</b>	Kotransporter sodowo-glukozowy 2 (ang. <i>Sodium-glucose co-transporter-2</i> )
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>STD</b>	Standardowa terapia doustna
<b>SVCAD</b>	Jednonaczyniowa choroba wieńcowa (ang. <i>single-vessel coronary artery disease</i> )
<b>T2DM</b>	Cukrzyca typu 2 (ang. <i>Type 2 Diabetes Mellitus</i> )
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TZD</b>	Tiazolidinediony (ang. <i>thiazolidinediones</i> )
<b>UACR</b>	Stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (ang. <i>urine albumin-to-creatinine ratio</i> )
<b>EU</b>	Unia Europejska
<b>URPL</b>	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>USD</b>	Dolar amerykański
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>Wnioskodawca</b>	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>9</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>10</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	10
2.2. Kompletność dokumentacji .....	10
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>14</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	14
3.1.1. Informacje podstawowe .....	14
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	14
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	15
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	15
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	16
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	16
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	17
3.1.2.3. Komentarz Agencji .....	17
3.2. Problem zdrowotny .....	18
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	28
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	30
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę .....	31
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>32</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	32
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	32
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	33
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	34
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	35
4.1.4. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	38
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy .....	41
4.2. Analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	41
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	41
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	42
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	46
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	51
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	51

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	51
4.3.	Komentarz Agencji .....	52
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>54</b>
5.1.	<b>Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....</b>	<b>54</b>
5.1.1.	<b>Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....</b>	<b>54</b>
5.1.2.	<b>Dane wejściowe do modelu .....</b>	<b>57</b>
5.2.	<b>Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....</b>	<b>69</b>
5.2.1.	<b>Wyniki analizy podstawowej.....</b>	<b>69</b>
5.2.2.	<b>Wyniki analizy progowej .....</b>	<b>70</b>
5.2.3.	<b>Wyniki analiz wrażliwości .....</b>	<b>71</b>
5.3.	<b>Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....</b>	<b>76</b>
5.3.1.	<b>Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....</b>	<b>77</b>
5.3.2.	<b>Ocena danych wejściowych do modelu .....</b>	<b>78</b>
5.3.3.	<b>Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....</b>	<b>78</b>
5.3.4.	<b>Obliczenia własne Agencji.....</b>	<b>80</b>
5.4.	<b>Komentarz Agencji.....</b>	<b>80</b>
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>82</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	82
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	82
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	83
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	87
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	88
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	90
6.3.2.	Wyniki analizy dla wariantów skrajnych.....	91
6.3.3.	Wyniki analizy wrażliwości .....	93
6.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	100
6.4.	Komentarz Agencji .....	100
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>101</b>
<b>8.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>102</b>
<b>9.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>107</b>
<b>10.</b>	<b>Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów .....</b>	<b>108</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>113</b>
<b>12.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>117</b>
<b>13.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>121</b>
13.1.	Zestawienie głównych wyników badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> .....	121
<b>Aneks 1.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>126</b>



# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 24.06.2022 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1423.2022.2.JDZ

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku.

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- Jardiance (empagliflozyna), tabl. powl., 10 mg, 28 tabletek, kod GTIN 05909991138509.

Wnioskowane wskazanie:

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


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

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

Deklarowany poziom odpłatności:

- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Jardiance (empagliflozyna), tabl. powl., 10 mg, 28 tabletek, kod GTIN 05909991138509 – 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK      \_ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wnioskodawca:

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

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

#### Zlecenie Ministra Zdrowia

Pismem z dnia 24.06.2022 r., znak PLR.4500.1423.2022. 2.JDZ (data wpływu do AOTMiT 24.06.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Jardiance (empagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 28 tabletek, 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  $\geq$  55 lat dla mężczyzn,  $\geq$  60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

#### Korespondencja z Wnioskodawcą

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 25.07.2022 r., znak WS.4230.2.2022.ZZW.AZ.

Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień.

Odpowiedź wyjaśniająca w sprawie przesłanego pisma dotyczącego uzupełnienia wymagań minimalnych została przekazana Agencji w dniu 29.07.2022 r. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w kolejnym rozdziale.

W dniach 03.08.2022 r. oraz 10.08.2022 r. Wnioskodawca został poinformowany o konieczności przedłożenia wersji analiz dołączonych do wniosku, zawierających stosowne zakreslenia treści wyłączonych z jawności. W dniu 08.08.2022 r. Wnioskodawca przekazał Agencji wersje analiz z zakresleniami.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Kraków, 2022;
- Analiza kliniczna. Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Kraków, 2022;
- Analiza ekonomiczna. Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Kraków, 2022;
- Analiza wpływu na budżet. Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Kraków, 2022;
- Analiza racjonalizacyjna. Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Kraków 2022;
- Boehringer Ingelheim Sp. z o. o., Uzupełnienie analiz kierowane do AOTMiT: "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  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość." Warszawa, 29.07.2022 r.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z komentarzem**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Kryteria włączenia do badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> 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:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub</li> <li>2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub</li> <li>3. obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:</li> <li>4. wiek <math>\geq 55</math> lat dla mężczyzn, <math>\geq 60</math> lat dla kobiet, <ul style="list-style-type: none"> <li>• dyslipidemia,</li> <li>• nadciśnienie tętnicze,</li> <li>• palenie tytoniu,</li> <li>• otyłość.”</li> </ul> </li> </ol> <p>Kryteria włączenia do badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> przedstawione w Analizie Klinicznej Wnioskodawcy (AKL) na s. 52–54 obejmują wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe, którego definicja nie odpowiada wnioskowanym kryteriom dotyczącym bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w zakresie pkt 1 – zawężenie kryteriów do wybranych zdarzeń klinicznych,</li> <li>• w zakresie pkt 2 – brak kryteriów odnoszących się do uszkodzenia innych narządów,</li> <li>• w zakresie pkt 3 – brak kryteriów odnoszących się do czynników ryzyka (poza otyłością).</li> </ul> <p>W związku z powyższym wymagania minimalne określone w <b>§4, §5, §6 Rozporządzenia</b> zostały ocenione jako niespełnione.</p>	?	<p>Przedstawiono wyjaśnienie, że kryteria włączenia do badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> są zgodne z pierwotnym wnioskiem refundacyjnym dla leku Jardiance, a kryteria odnoszące się do bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego zostały zdefiniowane przez MZ w późniejszym etapie procesu refundacyjnego w związku z czym Wnioskodawca uznał, że właściwym podejściem będzie zachowanie w zapisie nowego wnioskowanego wskazania definicji bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia.</p> <p>Dodatkowo, Wnioskodawca podtrzymuje, iż populacja badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> odpowiada kryteriom refundacyjnym, jest zgodna z kryteriami włączenia do analiz oraz reprezentuje różne definicje wysokiego ryzyka choroby sercowo-naczyniowej.</p> <p>Jednak jak podkreślono w uzupełnieniu, populacja badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i>, zgodnie z kryteriami włączenia pacjentów do badania, reprezentuje definicje wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, które nie są tożsame z definicjami bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego będącego kryterium refundacyjnym oraz kryterium włączenia określonym bezpośrednio w PICOS.</p>
<p>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-<math>\gamma</math>. Wydaje się zatem, że 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.</p> <p>W związku z powyższym wymagania minimalne określone w <b>§4, §5, §6 Rozporządzenia</b> zostały ocenione jako niespełnione.</p>	?	<p>Przedstawiono wyjaśnienie, że empagliflozyna stanowi niezależną terapię, nakierowaną na inny cel, niż podstawowe leczenie cukrzycy, ale jednocześnie jej obecność nie pozostaje bez wpływu na to leczenie. Dodano również, że 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.</p> <p>W związku z powyższym, wybrany przez Wnioskodawcę komparator pozostaje niewłaściwy gdyż nie jest nakierowany na ten sam cel co empagliflozyna, a mając na uwadze powyższe wyjaśnienie oraz zapisy aktualnych Wytycznych HTA, w przypadku braku możliwości porównania ocenianej interwencji z aktywnym komparatorem, należy dokonać porównania z naturalnym przebiegiem choroby.</p> <p>Ponadto, zgodnie z ChPL, lek jest zarejestrowany w leczeniu dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z dietą i aktywnością fizyczną, zatem głównym działaniem ocenianego leku jest działanie przeciwcukrzycowe, a nie jak wskazuje</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		<p>Wnioskodawca – profilaktyka sercowo-naczyniowa. Wskazanie rozumiane zgodnie z odpowiedzią Wnioskodawcy należałoby traktować jako wniosek o refundację leku poza zarejestrowanymi wskazaniami. Biorąc pod uwagę wskazanie z ChPL, przy wyborze komparatora należy kierować się najnowszymi zaleceniami klinicznymi dla leczenia cukrzycy typu 2 oraz możliwościami refundacyjnymi danych technologii lekowych w Polsce. Agencja utrzymuje więc, iż wskazana przez analityków możliwość porównania ocenianej interwencji ze schematem dwulekowym: metformina + pochodne sulfonilomocznika (i odpowiednio trzylekowym) jest prawidłowa, stanowi aktualną praktykę medyczną, która jest refundowana w Polsce oraz została wskazana przez eksperta, jako technologia, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją w ocenianym wskazaniu oraz spełnia wymogi wytycznych HTA. Należy przy tym zaznaczyć, że refundowany komparator oznacza obecnie dostępną, finansowaną ze środków publicznych terapię, nawet jeśli nie jest ona preferowaną terapią wg najnowszych wytycznych klinicznych.</p>
<p>W uzasadnieniu przyjętej w analizie podstawowej Analizy Ekonomicznej Wnioskodawcy (AE) wie kości 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.</p> <p>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 niedokrwienności mózgu, rewaskularyzacja mięśnia sercowego, zgon sercowo-naczyniowy; w zakresie powikłań m kroangiopatii: progresja do makroalbuminurii, uszkodzenie nerek, rozpoczęcie terapii nerkozastępczej), dla których uzyskano istotny statystycznie (lub nieistotny) efekt leczenia empagliflozyną wiennej 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).</p> <p>Ponadto, Wnioskodawca nie przedstawił przejrzystych i spójnych kryteriów wyboru parametrów skuteczności uwzględnionych w modelu.</p>	NIE	<p>Przedstawiono wyjaśnienie, że uwzględnienie w modelu ekonomicznym wyników skuteczności dla połączonych grup empagliflozyny wynikało m.in. z braku różnic w skuteczności między grupami EMPA 10 mg i EMPA 25 mg oraz z możliwości zwiększenia precyzji oszacowań parametrów modeli ryzyka powikłań.</p> <p>Jednak wyniki przedstawione w AKL Wnioskodawcy wskazują na wybiórcze raportowanie wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg oraz występowanie różnic w skuteczności, m.in. dla pierwszorzędowego punktu końcowego.</p>
<p>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. (<b>§ 4. ust. 1 pkt 5</b>).</p> <p>Włączone do analizy przeglądy systematyczne (Aronow 2017, Jiang 2022) obejmowały populację szerszą niż określona w schemacie PICOS.</p>	TAK	<p>Wyjaśniono, że pomimo pewnych ograniczeń włączonych do przeglądu badań wtórnych, pominięcie tych opracowań obniżyłoby jakość opracowanej analizy klinicznej dla leku Jardiance.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Przegląd, 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).</p> <p>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.</p>	?	<p>Wyjaśniono, że 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.</p> <p>W związku z powyższym, wybrany przez Wnioskodawcę komparator pozostaje niewłaściwy gdyż nie jest nakierowany na ten sam cel co empagliflozyna, a mając na uwadze powyższe wyjaśnienie oraz zapisy aktualnych Wytycznych HTA, w przypadku braku możliwości porównania ocenianej interwencji z aktywnym komparatorem, należy dokonać porównania z naturalnym przebiegiem choroby.</p> <p>Ponadto jak wskazano wcześniej, Wnioskodawca w odpowiedzi utrzymuje, że głównym wskazaniem leku Jardiance jest profilaktyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, co nie jest zgodne z zapisami ChPL.</p>
<p>Przegląd, 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).</p> <p>Jak wskazano w pkt. 1 uwag ogólnych kryteria włączenia do badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> przedstawione w AKL obejmują wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe, tym samym badanie nie spełnia kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego określonych w schemacie PICOS.</p>	?	<p>Przedstawiono wyjaśnienie, że populacja badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> jest zgodna z wnioskowanym kryterium refundacyjnym. Wnioskodawca utrzymuje, iż ww. badanie spełnia kryteria włączenia do analiz i obejmuje populację z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.</p> <p>Jednak wskazane w AKL Wnioskodawcy kryteria włączenia pacjentów do analizowanego badania nie są zgodne z kryteriami określonymi w PICOS. Jak podkreślono w uzupełnieniu, populacja badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i>, zgodnie z kryteriami włączenia pacjentów do badania, reprezentuje definicję wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, która nie jest tożsama z definicją bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego wg kryteriów we wskazaniu refundacyjnym.</p>
<p>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).</p> <p>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.</p>	TAK	<p>Przedstawiono wyjaśnienie, że kwestia ta była poruszana również przy pierwotnym wniosku o refundację leku Jardiance, jednak Rada Przejrzystości uznała za zasadne, a Prezes AOTMiT zarekomendował objęcie go refundacją, po czym Minister Zdrowia wydał pozytywną decyzję dla tego leku i wpisał go na listę leków refundowanych.</p> <p>W związku z powyższym Wnioskodawca uznał, iż 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.</p> <p>Należy podkreślić, iż w celu przejrzystej oceny wnioskowanej technologii, konieczne jest umożliwienie Agencji pełnej weryfikacji danych znajdujących się w analizach.</p>
<p>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).</p>	?	<p>Wnioskodawca przedstawił wyjaśnienie, w którym podtrzymuje swoją opinię dotyczącą komparatora dla leku Jardiance i uznaje badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i> za właściwe w ocenianym wskazaniu oraz podkreśla, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.</p> <p>Jednak mając na uwadze wyjaśnienia Wnioskodawcy dotyczące wyboru komparatora, należy uznać, że okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nadal zachodzą.</p>

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Jardiance (empagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 28 tabletek, kod GTIN 05909991138509
<b>Kod ATC</b>	A10BK03
<b>Substancja czynna</b>	Empagliflozyna
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: • wiek $\geq$ 55 lat dla mężczyzn, • $\geq$ 60 lat dla kobiet, • dyslipidemia, • nadciśnienie tętnicze, • palenie tytoniu, • otyłość.
<b>Dawkowanie</b>	<u>Cukrzyca typu 2</u> Zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg empagliflozyny raz na dobę, zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. W przypadku pacjentów tolerujących taką dawkę, u których wartość współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) $\geq$ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> i którzy wymagają ściślejszej kontroli glikemii, dawkę można zwiększyć do 25 mg raz na dobę. Maksymalna dawka dobową wynosi 25 mg. Podczas stosowania empagliflozyny w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub z insuliną, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii, konieczne może być zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny.
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), odpowiadającego za resorpcję zwrotną glukozy z przesączu kłębuszkowego do krwiobiegu. Poprawa kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 w przypadku stosowania empagliflozyny, polega na wydalaniu nadmiaru glukozy z moczem. Ponadto rozpoczęcie leczenia empagliflozyną powoduje zwiększone wydalanie sodu, co prowadzi do diurezy osmotycznej i zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej. Mechanizm działania empagliflozyny jest niezależny od czynności komórek beta i działania insuliny, w związku z czym wiąże się z małym ryzykiem hipoglikemii.

Źródło: ChPL Jardiance (ostatnia aktualizacja czerwiec 2022 r.), s. 2–3, 14.

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

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	22.05.2014 r. (EMA)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p><u>Cukrzyca typu 2</u> Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z dietą i aktywnością fizyczną:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w monoterapii, kiedy nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji,</li> <li>• w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.</li> </ul> <p>Wyniki badań dotyczące różnych skojarzeń, wpływu na kontrolę glikemii i zdarzenia sercowo – naczyniowe oraz badane populacje, patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1 ChPL.</p> <p><u>Niewydolność serca</u> Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i>, PSURs). Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</li> </ul>

Źródło: ChPL Jardiance (ostatnia aktualizacja czerwiec 2022 r.), s. 3,42.

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Jardiance był wcześniej oceniany przez Agencję dwukrotnie: w 2017 i 2021 r.

Pierwszy wniosek dotyczył leczenia 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). Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji rekomendowali finansowanie leku w powyższym wskazaniu. Biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdzono, 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 byli istotnie statystycznie rzadziej 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 zakrzepowozatorowych<sup>1,2</sup>.

W 2021 r. lek był oceniany we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego (przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF ≤ 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA). W tym przypadku Prezes Agencji nie rekomendował objęcia refundacją leku Jardiance we wnioskowanym wskazaniu na zaproponowanych warunkach. Wobec stanowiska Rady Przejrzystości oraz ze względu na istotność problemu zdrowotnego i możliwe korzyści

<sup>1</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *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*, Warszawa, 4 maja 2017 r., s. 1–2.

<sup>2</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *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)*, Warszawa, 5 maja 2017 r., s. 1–2.

wynikające z niższego ryzyka hospitalizacji, Prezes Agencji uznał jednak za zasadne ewentualne finansowanie ze środków publicznych empagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu po spełnieniu określonych warunków<sup>3,4</sup>.

We wskazaniu, o którego refundację ubiega się Wnioskodawca, w 2020 roku oceniany był produkt leczniczy Forxiga. Prezes Agencji wydał warunkową pozytywną rekomendację a Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją leku we wnioskowanym wskazaniu, jednocześnie podkreślając konieczność zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka, tak aby koszt leku dla płatnika publicznego był wyraźnie niższy od zaproponowanego przez Wnioskodawcę. W uzasadnieniu Prezes powołuje się na wyniki analizy klinicznej, które wskazują na możliwe korzyści zdrowotne dla pacjentów z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. W zakresie analizy ekonomicznej oszacowany inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) wskazywał, że wnioskowana technologia była droższa i skuteczniejsza względem placebo. Jednocześnie technologia była kosztowo-użyteczna, gdyż szacowany ICUR znajdował się poniżej progu opłacalności<sup>5,6</sup>.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	Jardiance (empagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 28 tabletek, kod GTIN 05909991138509– [REDACTED]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek dostępny w aptece na receptę
<b>Poziom odpłatności</b>	[REDACTED]
<b>Grupa limitowa</b>	[REDACTED]
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[REDACTED]

<sup>3</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2022 z dnia 10 stycznia 2022 roku w sprawie oceny leku Jardiance (empagliflozinum) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF ≤ 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA*, Warszawa, 10 stycznia 2022 r., s. 1–2.

<sup>4</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 7/2022 z dnia 11 stycznia 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF ≤ 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA*, Warszawa, 11 stycznia 2022 r.

<sup>5</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2020 z dnia 14 września 2020 roku w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2*, Warszawa, 14 września 2020 r., s. 1–2.

<sup>6</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 67/2020 z dnia 18 września 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: u pacjentów stosujących do najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym*, Warszawa, 18 września 2020 r., s. 1–2.




### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<p><b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b></p>	<p>Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub</li> <li>2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub</li> <li>3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq</math> 55 lat dla mężczyzn,</li> <li>• <math>\geq</math> 60 lat dla kobiet,</li> <li>• dyslipidemia,</li> <li>• nadciśnienie tętnicze,</li> <li>• palenie tytoniu,</li> <li>• otyłość.</li> </ul> </li> </ol>
--	--

### 3.1.2.3. Komentarz Agencji

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazania [redacted], co należy uznać za zasadne. Poziom odpłatności prawidłowy.

Niepewności związane z [redacted]

- najważniejszą niepewność stanowi wskazana przez Wnioskodawcę populacja docelowa. Wnioskodawca w swoich analizach nie przedstawił wystarczających dowodów na skuteczność ocenianej interwencji w tak zdefiniowanej populacji.

#### UWAGI ANALITYKÓW:

*Analizy Wnioskodawcy nie są zgodne z wnioskiem w zakresie wskazania. Przedstawione przez Wnioskodawcę analizy zostały wykonane na podstawie badania EMPA-REG OUTCOME, którego populacja nie jest zgodna z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym. Należy zwrócić uwagę, że obecne wskazanie refundacyjne dla wnioskowanej technologii w leczeniu cukrzycy typu 2 obejmuje tak samo sformułowane kryteria ryzyka sercowo-naczyniowego, dla których nie istnieją wystarczające dowody skuteczności ocenianej interwencji. Zasadne wydaje się, że kryteria refundacyjne w tym zakresie powinny być zgodne z kryteriami kwalifikacji do badania EMPA-REG OUTCOME.*

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Cukrzyca jest to grupa chorób metabolicznych charakteryzująca się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych<sup>7</sup>.

### Klasyfikacja

Cukrzyca typu 2 mieści się w rozpoznaniu E11 wg klasyfikacji ICD-10 (Cukrzyca insulinoniezależna), które obejmuje następujące jednostki chorobowe<sup>8</sup>:

- cukrzyca (bez otyłości) (z otyłością): osób dorosłych; typu dorosłych u osób młodych (MODY); bez skłonności do ketozy; stabilna; typu 2.
- cukrzyca insulinoniezależna u osób młodych.

### Etiologia i patofizjologia

W cukrzycy typu II wydzielanie insuliny zostaje zachowane, ale jest niedostateczne w stosunku do potrzeb, z uwagi na oporność tkanek na jej działanie.

Czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 są<sup>9</sup>:

- predyspozycje genetyczne: występowanie choroby w rodzinie (rodzice bądź rodzeństwo);
- czynniki środowiskowe: nadwaga oraz otyłość (zwłaszcza brzuszna, BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> i/lub obwód w talii  $>80$  cm (kobiety);  $> 94$  cm (mężczyźni); mała aktywność fizyczna, nieodpowiednia dieta (uboga w błonnik, warzywa oraz owoce, zawierająca duże ilości węglowodanów i tłuszczów);
- cukrzyca ciążowa;
- nadciśnienie tętnicze ( $\geq 140/90$  mm Hg);
- dyslipidemia (stężenie cholesterolu frakcji HDL  $< 40$  mg/dl ( $> 1,0$  mmol/l) i/lub triglicerydów  $> 150$  mg/dl ( $> 1,7$  mmol/l)).

### Obraz kliniczny

Cukrzyca typu 2 w połowie przypadków przebiega bezobjawowo. Objawy pojawiają się w następstwie wzrastającego stężenia glukozy we krwi i mogą wystąpić dopiero po kilku latach. Do klasycznych objawów cukrzycy typu 2 zalicza się: osłabienie i senność spowodowane odwodnieniem, spadek masy ciała, zwiększone oddawanie moczu (poliuria) oraz nadmierne pragnienie (polidypsja). Mogą także wystąpić ropne zakażenia skóry lub zakażenia układu moczowo-płciowego. Niekontrolowana cukrzyca prowadzi do rozwoju przewlekłych powikłań, zwłaszcza sercowo-naczyniowych, które są główną przyczyną zgonów chorych. Sprzyjają im również zaburzenia gospodarki węglowodanowej<sup>10</sup>.

### Rozpoznanie

Wg najnowszych zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2022) badanie w kierunku cukrzycy należy przeprowadzić raz w ciągu 3 lat u każdej osoby  $< 45$ . r.ż. Niezależnie od wieku badanie to wykonuje się co roku u osób z grup ryzyka, wśród których wyróżnia się: osoby z nadwagą i otyłością, z cukrzycą występującą w rodzinie, mało aktywne fizycznie, z grupy środowiskowej/etnicznej o większym narażeniu na cukrzycę, u których w poprzednim badaniu stwierdzono stan przedcukrzycowy, kobiety z przebytą cukrzycą ciążową, kobiety, które urodziły dziecko o masie ciała  $> 4$  kg, osoby z nadciśnieniem tętniczym, z dyslipidemią, kobiety z zespołem policystycznych jajników oraz osoby z chorobą układu sercowo-naczyniowego<sup>11</sup>.

### Przebieg naturalny i rokowanie

Najistotniejszy wpływ na rokowanie w cukrzycy typu II mają powikłania sercowo-naczyniowe. Chociaż cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, to w razie wystąpienia powikłań makroangiopatycznych intensywne leczenie hipoglikemizujące nie przynosi tak istotnych korzyści jak leczenie

<sup>7</sup> L. Czupryniak (red.), *Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2022. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego*. Current Topics in Diabetes, 2022; 2 (1): 1–134, s. 9.

<sup>8</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (depagliflozyna) we wskazaniu określonym stanem klinicznym*, Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4330.9.2020, Warszawa, 03 września 2020 r., s. 15–16.

<sup>9</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (depagliflozyna) we wskazaniu określonym stanem klinicznym*, Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4330.9.2020, Warszawa, 03 września 2020 r., s. 16.

<sup>10</sup> P. Gajewski, A. Szczeklika, *Interna Szczeklika*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, wyd. 9, s. 1466–1467.

<sup>11</sup> L. Czupryniak (red.), *Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2022. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego*. Current Topics in Diabetes, 2022; 2 (1): 1–134, s. 9.

nadciśnienia tętniczego. Dlatego większej wagi nabiera rozpoznawanie stanu przedcukrzycowego i postępowanie behawioralne, mające udowodnioną skuteczność w zapobieganiu lub opóźnianiu rozwoju cukrzycy typu 2. Nie oceniono dotychczas wpływu wieloletniej ścisłej kontroli glikemii rozpoczynanej u chorych bez makroangiopatii na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych, ale wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu, nawet jeśli w przebiegu bardziej zaawansowanej cukrzycy wyrównanie glikemii nie różniło się od osiąganego w grupie kontrolnej. Tak więc dobre wyrównanie glikemii, obok właściwego leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, pozostaje ważnym celem postępowania u tych chorych<sup>12</sup>.

### Epidemiologia

Zgodnie z Organizacją Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (ang. *Organisation for Economic Cooperation and Development*, OECD) (2018) liczba chorych na cukrzycę na świecie wzrasta. W części krajów europejskich standaryzowane wiekiem współczynniki zachorowalności ustabilizowały się, jednak w niektórych krajach Europy Wschodniej, Centralnej i Południowej nieznacznie wzrastają. Wynika to m.in. ze wzrostu odsetka osób otyłych i spadku aktywności fizycznej populacji będących głównymi czynnikami ryzyka cukrzycy typu 2. Jednym ze źródeł danych o epidemiologii cukrzycy jest NCD Risk Factor Collaboration. Najnowsze dane opublikowane przez tę instytucję pochodzą z 2014 r. i wskazują, że w Polsce na cukrzycę było chorych 2,97 mln dorosłych osób. Dane te uwzględniają informacje o osobach leczących się na cukrzycę oraz osobach niezdiagnozowanych. Dane NFZ wskazują, że w Polsce w 2014 roku na cukrzycę chorowało 2,55 mln dorosłych osób (4-letnia chorobowość rejestrowana na podstawie danych o zrealizowanych świadczeniach), a w 2018 r. liczba ta wzrosła do 2,86 mln. Wśród dorosłych dominowały osoby powyżej 55 r.ż. Osoby chore stanowiły w 2018 r. 9,1% populacji dorosłych. W przypadku dzieci i młodzieży w 2018 r. chorowało 22,0 tys. osób, co stanowiło 3,2 promila populacji dzieci i młodzieży<sup>13</sup>.

### Powikłania

Ostre powikłaniami cukrzycowe to: kwasica i śpiączka ketonowa, zespół hiperglikemiczno-hipersomalny, kwasica mleczanowa, hipoglikemia polekowa.

Przewlekłe powikłania cukrzycowe są głównym wyzwaniem współczesnej diabetologii. Trudności w osiągnięciu kryteriów wyrównania cukrzycy powodują, że nie udaje się w pełni zapobiegać rozwojowi powikłań.

Dzieli się je na<sup>14</sup>:

- I. Mikronaczyniowe:
  - nefropatia (prowadząca do schyłkowej niewydolności nerek),
  - retinopatia cukrzycowa (z niebezpieczeństwem utraty wzroku),
  - neuropatia obwodowa (prowadząca do owrzodzenia stopy)
- II. Makronaczyniowe:
  - udar mózgu,
  - zawał mięśnia sercowego,
  - choroby miażdżycowa tętnic obwodowych.

### Leczenie i cele leczenia

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

Podczas leczenia dąży się do uzyskania wartości docelowych w zakresie glikemii (HbA1c  $\leq 7\%$ ), ciśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe  $< 140$  mm Hg, rozkurczowe  $< 90$  mm Hg), lipidogramu (stężenie cholesterolu całkowitego  $< 175$  mg/dl, stężenie cholesterolu frakcji LDL  $< 70$  mg/dl) i masy ciała. U osób w starszym wieku

<sup>12</sup> P. Gajewski, A. Szczeklik, *Interna Szczeklika*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, wyd. 9, s. 1485.

<sup>13</sup> *NFZ o zdrowiu, cukrzyca*, Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Warszawa, listopad 2019, s. 4.

<sup>14</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (depagliflozyna) we wskazaniu określonym stanem klinicznym*. Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4330.9.2020, Warszawa, 03 września 2020 r., s. 16–17.

i w przypadku występowania schorzeń towarzyszących, jeżeli prognoza przeżycia nie osiąga 10 lat, należy złagodzić kryteria wyrównania do stopnia, który nie pogorszy jakości życia pacjenta<sup>15</sup>.

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W związku z brakiem możliwości pozyskania dokładnych danych epidemiologicznych dotyczących liczebności wnioskowanej populacji, oparto się na informacjach uzyskanych od eksperta. Szczegóły uzyskanych opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Opinia PTD w zakresie danych epidemiologicznych

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Prof. dr hab. n. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz Prezes Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego	W Polsce w 2018 r. było 2,86 mln dorosłych chorych na cukrzycę, z tego ~90% należy szacować z cukrzycą typu 2 tj. ~2,5 mln*; z tego spełniających wskazanie * i *** ~1 mln.	Rejestrowana chorobowość w okresie 2013-2017 rosła każdego roku średnio o 3,7%**	40%***

\*Na podstawie Raportu NFZ 2019 r.

\*\*ROZPOWSZECHNIENIE CUKRZYCY I KOSZTY NFZ – A.D. 2017

\*\*\* Szacunki własne

Źródło: Stanowisko towarzystwa naukowego w zakresie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Jardiance (empagliflozium) we wnioskowanym wskazaniu.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 20–22 lipca 2022 roku przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2. W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dokonano przeszukania wolnotekstowego w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- The Canadian Diabetes Association (CDA);
- The Royal Australian College Of General Practitioners (RACGP);
- American Diabetes Association (ADA);
- American Association Of Clinical Endocrinologists (AACE);
- American College of Endocrinology (ACE);
- European Society of Cardiology (ESC);
- European Association for the Study of Diabetes (EASD);
- International Diabetes Federation (IDF);
- World Health Organization (WHO).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 9 rekomendacji dotyczących leczenia cukrzycy typu 2, które zostały opublikowane po dopuszczeniu empagliflozyny do obrotu na terenie Unii Europejskiej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

<sup>15</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Invokana (kanagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny*. Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4230.1.2021, 18 marca 2021 r., s. 16.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Polskie Towarzystwo Diabetologiczne PTD 2022 (Polska)</p>	<p>Leczenie cukrzycy typu 2 musi być progresywne i dostosowane etapami do postępującego charakteru schorzenia. Powinno też uwzględniać schorzenia towarzyszące. Jeżeli stosowana na danym etapie terapia przestaje być skuteczna (nie jest osiągnięta docelowa dla danego pacjenta wartość HbA1c), należy przejść po 3–6 miesiącach do kolejnego etapu [A].</p> <p><u>Schemat leczenia cukrzycy typu 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Etap I: modyfikacja stylu życia i monoterapia metforminą.</li> </ul> <p>W przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania można zastosować: inhibitory kotransportera sodowoglukozowego (SGLT-2, flozyny) lub pochodne sulfonilomocznika lub lek inkretynowy (inhibitor DPP-4 lub agonista receptora GLP-1), lub agonistę PPAR-<math>\gamma</math> (pioglitazon). Leki inkretynowe i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi, licznymi czynnikami ryzyka lub przewlekłą chorobą nerek, nasiloną otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń. Agonisty PPAR-<math>\gamma</math> nie należy stosować u osób z niewydolnością serca.</p> <p>W uzasadnionych przypadkach (udokumentowana miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa, skurczowa niewydolność serca, przewlekła choroba nerek lub współistnienie wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego) należy rozważyć decyzję o inicjacji terapii skojarzonej w świeżo rozpoznanej cukrzycy. Należy obok metforminy zastosować leki zmniejszające ryzyko progresji wymienionych schorzeń - flozyny lub agonistów receptora GLP-1. Terapię skojarzoną w świeżo rozpoznanej cukrzycy typu 2 należy też rozważyć w nasilonej hiperglikemii.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Etap II: intensyfikacja terapii lekami doustnymi lub agonistami receptora GLP-1: dołączenie do metforminy poch. sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (DPP-4, lub agonisty receptora GLP-1), lub inhibitora SGLT-2 lub agonisty PPAR-<math>\gamma</math>.</li> </ul> <p>U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, skurczową niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. Efekt ten wykazano w przypadku niektórych inhibitorów SGLT-2 i niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1. Również w przypadku współistnienia otyłości wskazane jest preferowanie leków z grupy agonistów receptora GLP-1 lub inhibitorów SGLT-2.</p> <p>Przy ograniczonej refundacji nowych leków przeciwhiperglukemicznych w Polsce grupami leków najłatwiej dostępnymi pod względem ekonomicznym są pochodne sulfonilomocznika i agonista PPAR-<math>\gamma</math>.</p> <p>Modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: inhibitory SGLT-2, agonści receptora GLP-1, pochodne sulfonilomocznika, inhibitory DPP-4, agonista PPAR-<math>\gamma</math>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Etap III: intensyfikacja insulinoterapii</li> </ul> <p>Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta z ewentualną kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych lub agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze lub otyłości.</p> <p>Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z rekomendowaną kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych (inkretyny, pioglitazonu, flozyny) lub agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadmiernej masie ciała.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Etap IV: uproszczenie modelu leczenia przeciwhiperglukemicznego (simplifikacja)</li> </ul> <p>Wielu pacjentów z cukrzycą typu 2 wymaga zmniejszenia złożoności i obciążeń związanych z leczeniem, w szczególności terapii insuliną oraz rozważenie liberalizacji celu glikemicznego; dotyczy to na przykład pacjentów z dużym ryzykiem hipoglikemii, zaburzeniami poznawczymi, nie przestrzegających zaleceń lekarskich, krótkim oczekiwanym czasem przeżycia lub negatywnym wpływem złożonego schematu leczenia na jakość życia;</p> <p>Zmniejszenie liczby wstrzyknięć insuliny i jej stosowanej dawki przez indywidualnie dobrane skojarzenie z lekami przeciwhiperglukemicznymi nieinsulinowymi stanowi narzędzie w tego rodzaju postępowaniu.</p> <p>Wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują na korzyści w zakresie redukcji śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej oraz punktów końcowych sercowo-naczyniowych i nerkowych w wyniku zastosowania niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów SGLT-2.</p> <p>Po przebytych zawale serca należy dołączyć leki o udokumentowanym działaniu kardioprotekcyjnym (inhibitory SGLT2, agonści GLP1). [A]</p> <p>U pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek należy rozważyć zastosowanie inhibitora kotransportera sodu-glukozy 2 lub agonisty receptora peptydu glukagonopodobnego dla których wykazano działanie nefroprotektoryjne. Leki te zmniejszają ryzyko postępu przewlekłej choroby nerek.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>American Diabetes Association ADA 2022 (USA)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, przewlekłą chorobą nerek lub osób z grup wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego odpowiednią terapią początkową są inne leki (agoniści receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2) z metforminą lub bez w zależności od potrzeb glikemicznych [A].</li> <li>• U pacjentów z potwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub wskaźnikiem wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, rozpoznaną chorobą nerek lub niewydolnością serca, zalecane są inhibitory SGLT-2 i/lub agoniści receptora GLP-1 (z udowodnioną korzyścią w kierunku chorób sercowo-naczyniowych) jako część schematu leczenia obniżającego poziom glukozy i kompleksowo zmniejszającego ryzyko chorób sercowo-naczyniowych – niezależnie od poziomu HbA1c i czynników specyficznych dla pacjenta [A].</li> <li>• Cukrzyca typu 2 + potwierdzona choroba sercowo naczyniowa lub choroba nerek → rekomenduje się inhibitory SGLT-2 lub agonistów GLP-1, które mają potwierdzone działanie zmniejszające ryzyko sercowo-naczyniowe i/lub obniżające poziom glukozy [A].</li> <li>• Cukrzyca typu 2 + potwierdzona choroba sercowo naczyniowa, mnogość czynników ryzyka sercowo-naczyniowego lub cukrzycowa choroba nerek → rekomenduje się inhibitory SGLT-2 w celu zmniejszenia ryzyka poważnych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca [A].</li> <li>• Cukrzyca typu 2 + potwierdzona choroba sercowo naczyniowa lub mnogość czynników ryzyka sercowo-naczyniowego → rekomenduje się stosowanie agonistów GLP-1 w celu zmniejszenia ryzyka poważnych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych [A].</li> <li>• Cukrzyca typu 2 + potwierdzona choroba sercowo naczyniowa, mnogość czynników ryzyka sercowo-naczyniowego → może być rozważana terapia skojarzona inhibitorami SGLT-2 i agonistami GLP-1 w celu dodatkowego zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i nerkowych [A].</li> <li>• Cukrzyca typu 2 + potwierdzona niewydolność serca z obniżeniem frakcji wyrzutowej → rekomenduje się stosowanie inhibitorów SGLT-2 w celu zmniejszenia ryzyka progresji choroby serca lub śmierci z powodu choroby sercowo-naczyniowej [A].</li> <li>• Cukrzyca typu 2 + cukrzycowa choroba nerek → rekomenduje się stosowanie inhibitorów SGLT-2 u osób z eGFR<math>\geq</math>25 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> i UACR<math>\geq</math>300 mg/g w celu zmniejszenia progresji choroby nerek i zdarzeń sercowo-naczyniowych [A].</li> <li>• Cukrzyca typu 2 + przewlekła choroba nerek → rekomenduje się stosowanie dodatkowo inhibitorów SGLT-2 u osób z eGFR<math>\geq</math>25 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> i UACR<math>\geq</math>300 mg/g w celu zmniejszenia zdarzeń sercowo-naczyniowych [A].</li> </ul>
<p><b>National Institute for Health and Care Excellence NICE 2022 (Wielka Brytania)</b></p>	<p><u>Cel leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c 6,5% (48 mmol/mol) w przypadku pacjentów pozostających przy postępowaniu dietetycznym;</li> <li>• HbA1c 7,0% (53 mmol/mol) dla pacjentów leczonych farmaceutycznie;</li> </ul> <p><u>Leczenie początkowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metformina, a gdy jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana, należy rozważyć wstępne leczenie inhibitorem DPP-4 lub pioglitazonem lub pochodną sulfonilomocznika lub inhibitorem SGLT-2 (u pacjentów z niewydolnością serca, miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym);</li> <li>• u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca lub potwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową należy rozważyć dodanie inhibitorów SGLT-2 do metforminy;</li> <li>• u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym należy rozważyć dodanie do metforminy inhibitora SGLT-2;</li> </ul> <p>Przy terapii metforminą z inhibitorem SGLT-2 u dorosłych pacjentów w pierwszej linii leczenia, należy wprowadzać leki sekwencyjnie, rozpoczynając od metforminy i sprawdzając tolerancję. Po potwierdzeniu tolerancji na metforminę, należy rozpocząć leczenie inhibitorem SGLT-2.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem SGLT-2 należy sprawdzić, czy pacjent nie jest w grupie podwyższonego ryzyka cukrzycowej kwasicy ketonowej (z ang. diabetic ketoacidosis, DKA) (np. miał w przeszłości epizod DKA, jest na diecie niskowęglowodanowej lub ketogenicznej, ma złe samopoczucie ze współistniejącymi chorobami). W przypadku stosowania przez pacjenta diety ketogenicznej, należy zawiesić rozpoczęcie leczenia inhibitorem SGLT-2 do momentu zmiany diety.</p> <p><u>Terapia skojarzona:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jeśli początkowe leczenie metforminą nie utrzymuje HbA1c poniżej indywidualnie ustalonego progu, należy rozważyć terapię skojarzoną metforminy i inhibitora DPP-4 lub pioglitazonu lub pochodnej sulfonilomocznika lub inhibitora SGLT-2.</li> </ul> <p><u>Niepowodzenie leczenia terapią dwulekową:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia trójlekowa (dodanie inhibitora DPP-4, pioglitazonu lub pochodnej sulfonilomocznika lub inhibitora SGLT-2) lub rozpoczęcie leczenia insuliną.</li> </ul> <p><u>W przypadku nieskuteczności, nietolerancji lub przeciwwskazań do terapii trójlekowej, należy rozważyć zamianę jednego leku na mimetyk GLP-1 u pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z BMI <math>\geq</math> 35 kg/m<sup>2</sup> i specyficznymi psychologicznymi lub innymi problemami zdrowotnymi związanymi z otyłością lub</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• z BMI &lt; 35 kg/m<sup>2</sup> oraz dla których terapia insulinowa miałyby istotne konsekwencje związane z pracą zawodową lub utrata masy ciała przyniosłaby korzyści innym znaczącym chorobom współistniejącym z otyłością.</li> <li>• Zaleca się kontynuację leczenia GLP-1 tylko wtedy, gdy wystąpi korzystna odpowiedź metaboliczna (zmniejszenie o co najmniej 11 mmol/mol [1,0%] HbA1c i utrata masy ciała o co najmniej 3% względem początkowej masy ciała w ciągu 6 miesięcy);</li> <li>• GLP-1 w połączeniu z insuliną można podawać wyłącznie pod kontrolą specjalisty.</li> </ul>
<p><b>American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology AAACE/ACE 2020 (USA)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wybór terapii powinien być zindywidualizowany, bazując na cechach charakterystycznych pacjentów (początkowa wartość HbA1C, czas trwania cukrzycy, otyłość) jak i samych leków (skuteczność przeciwhiperqlikemiczną; mechanizm działania; ryzyko wywołania hipoglikemii; przyrostu masy ciała; inne niekorzystne skutki; tolerancja; łatwość użycia; prawdopodobne przestrzeganie; koszt; bezpieczeństwo lub zmniejszenie ryzyka chorób serca, nerek lub wątroby);</li> <li>• wybór terapii zależy od stanu układu sercowo-naczyniowego, naczyniowo-mózgowego i nerek u pacjenta;</li> <li>• zwykle wymagana jest terapia skojarzona, która powinna obejmować leki o uzupełniających się mechanizmach działania;</li> <li>• leczenie metforminą jest związane z niskim ryzykiem hipoglikemii, może sprzyjać niewielkiej utracie wagi i ma dobrą skuteczność przeciwhiperqlikemiczną w dawkach od 1000 do 2000 mg/dobę. Jej działanie jest dość trwałe, a także zapewnia bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe w porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika;</li> <li>• agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) posiadają silne właściwości obniżania stężenia HbA1c, leczenie nimi jest zwykle związane z utratą masy ciała oraz redukcją lipidów i ciśnienia krwi;</li> </ul> <p><u>Etap I Leczenie początkowe (HbA1c &lt;7,5 %):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów z cukrzycą o niedawnym początku lub łagodną hiperqlikemią (HbA1c &lt;7,5%) zaleca się modyfikację stylu życia i metforminę;</li> <li>• u pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową i / lub przewlekłą chorobą nerek preferuje się agonistów receptora GLP-1 i inhibitory SGLT-2 (udowodnione korzyści w zakresie chorób sercowo-naczyniowych);</li> <li>• inne akceptowalne alternatywy dla metforminy u wybranych pacjentów obejmują: inhibitory DPP-4 i tiazolidynodionu*, inh bitor alfa-glukozydazy, sulfonilomocznik/ glinidy*.</li> </ul> <p><u>Etap II Terapia dwulekowa (HbA1c ≥7,5-9,0% lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. monoterapii):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jeśli początkowe leczenie metforminą nie utrzymuje HbA1c poniżej indywidualnie ustalonego progu, należy rozważyć terapię skojarzoną metforminy (jeśli nie jest przeciwwskazana) i innego leku (w tym też insulinę):GLP-1, SGLT-2, DPP-4, tiazolidynodion*, sulfonilomocznik/glinidy,* insulina bazowa*, kolesewelam, bromokryptyna, inhibitor alfa-glukozydazy;</li> <li>• u pacjentów z nietolerancją metforminy należy rozważyć zastosowanie dwóch leków o uzupełniających się mechanizmach działania z różnych klas. Dostępne są kombinacje leków o ustalonej dawce (pojedyncza pigułka), w tym metformina i/lub inhibitory SGLT-2, inhibitory DPP-4, tiazolidynodion i sulfonilomoczn k. Dostępne są również kombinacje agonistów receptora GLP-1 i insuliny podstawowej o ustalonych proporcjach.</li> </ul> <p><u>Etap III Terapia trójlekowa (HbA1c ≥7,5-9,0% lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii podwójnej):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia dwulekowa (jak powyżej) + GLP-1, SGLT-2, tiazolidynodion*, sulfonilomocznik/glinidy*, insulina bazowa*, DPP-4, kolesewelam, bromokryptyna, inhibitor alfa-glukozydazy.</li> </ul> <p><u>Etap IV Insulinoterapia (HbA1c &gt;9,0%; nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii trójlekowej):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku chorych objawowych największą korzyść przyniesie dodanie insuliny, a w przypadku chorych bezobjawowych można rozpocząć terapię od maksymalnych dawek terapii dwu-lub trójlekowych;</li> <li>• jeśli wyjściowy poziom HbA1c &gt; 8,0% i cukrzyca występuje u pacjenta od wielu lat (przyjmowanie dwóch leków hipoglikemicznych) szansa na osiągnięcie celów terapeutycznych przy zastosowaniu 3 leków jest niższa, jednak podanie agonisty receptora GLP-1 jako trzeciego leku może być skuteczne;</li> <li>• gdy leczenie insuliną staje się konieczne, należy rozpocząć terapię od insuliny bazowej w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi lekami.</li> </ul> <p>*przy stosowaniu zachować ostrożność</p>
<p><b>Canadian Diabetes Association CDA 2020 (Kanada)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U wszystkich pacjentów w momencie diagnozy należy rozpocząć postępowanie behawioralne [B, 2]; leczenie metforminą może być rozpoczęte w momencie diagnozy, w połączeniu z postępowaniem behawioralnym [D, konsensus];</li> <li>• Jeśli cele kontroli glikemii nie zostały osiągnięte w ciągu 3 miesięcy należy rozpocząć leczenie przeciwhiperqlikemiczne w celu zmniejszenia ryzyka powikłań mikronaczyniowych [A, 1A]. Metforminę należy stosować zwykle jako lek pierwszego wyboru z uwagi na niskie ryzyko</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>hipoglikemii i przyrostu masy ciała [A, 1A] oraz długoletnie doświadczenie z tą substancją [D, konsensus];</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku gdy wartości HbA1c wynoszą <math>\geq 1,5\%</math> powyżej docelowych należy rozważyć terapię dwulekową: metformina + inny lek przeciwcukrzycowy: SGLT-2 lub DPP-4 [B, 2];</li> <li>• U pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, niewydolnością serca i/lub przewlekłą chorobą nerek leczenie należy rozpoczynać od substancji z klas o udowodnionym wpływie na poszczególne choroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa: GLP-1 lub SGLT-2, zmniejszające ryzyko MACE [A, 1A dla semaglutyd s.c.; A,1A dla empagliflozyny; B, 2 dla kanagliflozyny], HHF (Hospitalizacja z powodu niewydolności serca) [B, 2 dla empagliflozyny, dapagliflozyny i kanagliflozyny], progresji nefropatii [B, 2 dla empagliflozyny, dapagliflozyny i kanagliflozyny];</li> <li>○ niewydolność serca w wywiadzie (frakcja wyrzutowa <math>&lt;40\%</math>): SGLT-2, jeśli eGFR <math>&gt;30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [A, 1A dla dapagliflozyny; A,1 dla empagliflozyny i kanagliflozyny]; należy unikać TZD i saksagliptyny z uwagi na zwiększone ryzyko HF [A, 1A]</li> <li>○ przewlekła choroba nerek z eGFR <math>&gt;30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: SGLT-2 w celu zmniejszenia ryzyka progresji nefropatii [A, 1A dla kanagliflozyny; 1 dla empagliflozyny i dapagliflozyny], HHF [A, 1 dla kanagliflozyny, dapagliflozyny i empagliflozyny], MACE [B, 2 dla kanagliflozyny; C,3 dla empagliflozyny]; lub GLP-1 w celu zmniejszenia ryzyka MACE (B, 2 dla liraglutylu i semaglutylu).</li> </ul> </li> <li>• U pacjentów w wieku <math>\geq 60</math> lat i <math>\geq 2</math> czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się dołączenie leków z następujących klas: GLP-1 zmniejszające ryzyko MACE [A, 1A dla dulaglutylu; B, 2 dla liraglutylu; C, 2 dla semaglutylu s.c.] lub SGLT-2 (jeśli eGFR <math>&gt;30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) zmniejszające ryzyko HHF [B, 2 dla dapagliflozyny i kanagliflozyny] i progresji nefropatii [C, 3 dla dapagliflozyny i kanagliflozyny];</li> <li>• Jeśli priorytetem jest zmniejszenie ryzyka hipoglikemii należy włączyć leki inkretynowe (DPP-4 lub GLP-1), SGLT-2, akarboza i/lub pioglitazon [A, 1A];</li> <li>• Jeśli priorytetem jest zmniejszenie masy ciała należy włączyć GLP-1 i/lub SGLT-2 [1, 1A];</li> </ul> <p><u>Kwestie bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metformina i inhibitory SGLT-2 należy tymczasowo odstawić podczas ostrych chorób związanych z odwodnieniem lub zabiegów związanych z wysokim ryzykiem ostrego uszkodzenia nerek [D, konsensus];</li> <li>• SGLT-2 powinna być tymczasowo odstawiona przed dużymi zabiegami chirurgicznymi oraz podczas ostrych infekcji i poważnych chorób w celu zmniejszenia ryzyka kwasicy ketonowej [D, konsensus] – Należy szczególnie zwrócić uwagę na to ryzyko u osób stosujących dietę niskowęglowodanową lub podejrzeniem niedoboru insuliny [D, konsensus].</li> </ul>
<p><b>Royal Australian College Of General Practitioners RACGP 2020 (Australia)</b></p>	<p>Cel leczenia: HbA1c <math>\leq 7\%</math> (<math>\leq 53</math> mmol/mol)</p> <p>I linia leczenia: metformina, a gdy jest przeciwwskazana/nietolerowana, alternatywnie sulfonilomocznik, lub (rzadziej stosowane) insulinę lub akarbozę, inhibitory DPP-4 lub SGLT-2, tiazolidynodion lub GLP-1.</p> <p>II linia leczenia: (gdy docelowa wartość HbA1c nie zostanie osiągnięta po 3 miesiącach) zalecane są inhibitory SGLT-2 lub DPP-4, sulfonilomocznik, GLP-1, alternatywnie insulina i rzadziej stosowane akarboza lub tiazolidynodion.</p> <p>(Przy wyborze leku drugiej linii należy kierować się względami klinicznymi (obecność/wysokie ryzyko choroby układu krążenia, niewydolności serca, przewlekłej choroby nerek, hipoglikemii), profilem działań niepożądanych, przeciwwskazaniami i kosztami).</p> <p>III linia leczenia: dodatkowy lek doustny lub GLP-1 lub insulina; pozostałe leki zalecane jak przy drugiej linii leczenia.</p> <p>Przy wyborze leku trzeciego rzutu należy kierować się względami klinicznymi, jak powyżej. Uwaga: kombinacje niezatwierdzone przez PBS obejmują GLP-1 z SGLT-2 lub GLP-1 z insuliną. Należy rozważyć odstawienie jakiegokolwiek leku drugiej linii, który nie zmniejszył HbA1c o <math>\geq 0,5\%</math> po 3 miesiącach, chyba że jest to wskazane ze względu na korzyści pozaglikemiczne.</p> <p>Następnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jeśli stosowane są metformina + sulfonilomocznik + DPP-4, należy rozważyć dodanie SGLT-2 lub zamianę DPP-4 na GLP1 lub SGLT-2;</li> <li>• jeśli stosowane są metformina + DPP-4 + SGLT-2, należy rozważyć dodanie sulfonilomocznika lub insuliny;</li> <li>• jeśli stosowane są GLP-1 (eksenatyd), należy rozważyć dodanie insuliny;</li> <li>• jeśli stosowana jest insulina podstawowa, należy rozważyć dodanie SGLT-2 i GLP-1 lub insuliny w bolusie;</li> <li>• należy rozważyć przerwanie leczenia trzeciej linii, które nie zmniejszyło HbA1c o <math>\geq 0,5\%</math> po 3 miesiącach, chyba że jego kontynuowanie jest wskazane ze względu na korzyści pozaglikemiczne;</li> </ul> <p>Inhibitory (SGLT2) są rekomendowane u pacjentów z cukrzycą typu 2 z jednoczesną chorobą sercowo-naczyniową i niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą pomimo zastosowania metforminy z uwagi na fakt, że mają one działanie zmniejszające ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu niewydolności serca.</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p align="center"><b>World Health Organization WHO 2020 (Świat)</b></p>	<p>Cel leczenia: u większości dorosłych HbA1c &lt; 7,0% (53 mmol/mol). U osób z częstą ciężką hipoglikemią, zaawansowanymi powikłaniami lub krótką oczekiwaną długością życia wartość HbA1c może ulec zmianie (np. do &lt;8% lub &lt;64 mmol/mol).</p> <p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metformina (nie powoduje przyrostu masy ciała ani hipoglikemii, jest zalecanym leczeniem początkowym dla osób, które nie osiągną pożądanego kontroli glikemii poprzez dietę i aktywność fizyczną);</li> <li>• lub sulfonilomocznik drugiej generacji - najlepiej gliklazyd - gdy występuje nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania metforminy: przewlekła choroba nerek, ciężkie zaburzenia czynności wątroby, ostra niewydolność serca, niewydolność oddechowa, osoby nadużywające alkoholu, osoby z kwasicią mleczanową w wywiadzie;</li> </ul> <p>II linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metformina i pochodna sulfonilomocznika drugiej generacji (najlepiej gliklazyd);</li> <li>• u pacjentów z hiperglikemią i objawami choroby: pochodna sulfonilomocznika lub insulina.</li> </ul> <p>III linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku braku kontroli glikemii za pomocą metforminy i sulfonilomocznika zaleca się leczenie insuliną lub dodanie doustnej insuliny ludzkiej (nie zaleca się stosowania analogów insuliny rutynowo, ponieważ są droższe niż insulina ludzka i istnieje znaczna niepewność co do korzyści z ich stosowania, zwłaszcza u osób z cukrzycą typu 2);</li> <li>• w przypadku braku możliwości zastosowania insuliny (m.in. koszty, problemy z podawaniem) można dodać inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2 lub tiazolidynodion, ale nie są one zalecane do rutynowego stosowania ze względu na wysokie koszty i niepewność co do korzyści z ich stosowania, z wyjątkiem inhibitorów SGLT-2.</li> </ul>
<p align="center"><b>European Society of Cardiology / European Association for the Study of Diabetes ESC/ EASD 2019 (Europa)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczące cukrzycy i stanu przedcukrzycowego współistniejących z chorobami sercowo-naczyniowymi.</p> <p>Cel leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• większość dorosłych docelowo HbA1c &lt;7,0% (&lt;53 mmol/mol),</li> <li>• w indywidualnych przypadkach HbA1c &lt;6,5% (&lt;48 mmol/mol), o ile możliwe jest to bez istotnej hipoglikemii lub innych działań niepożądanych,</li> <li>• u chorych starszych (&gt;65 lat) dopuszczalna jest wartość HbA1c &lt;8,0% (&lt;64 mmol/mol) lub ≤9,0% (≤75 mmol/mol).</li> </ul> <p>Leczenie obniżające glikemię w cukrzycy typu 2:</p> <p>Inhibitory SGLT-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• empagliflozyna, kanagliflozyna lub dapagliflozyna są zalecane u chorych ze współwystępującą chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z bardzo dużym/dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (I, A);</li> <li>• empagliflozyna jest zalecana u chorych ze współwystępującą chorobą sercowo-naczyniową, w celu redukcji ryzyka zgonu (I, B);</li> </ul> <p>Agoniści receptora GLP-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liraglutyd, semaglutyd lub dulaglutyd są zalecane u chorych ze współwystępującą chorobą serc.-nacz. lub obciążonych bardzo wysokim/wysokim ryzykiem serc.-nacz., w celu redukcji ryzyka zdarzeń serc.-nacz. (I, A);</li> <li>• liraglutyd jest zalecany u chorych ze współwystępującą chorobą serc.-nacz. lub obciążonych bardzo wysokim/wysokim ryzykiem serc.-nacz., w celu zmniejszenia ryzyka zgonu (I, B);</li> </ul> <p>Metformina: powinna być rozważana u pacjentów z nadwagą, bez choroby serc.-nacz., ale obciążonych średnim ryzykiem serc.-nacz. (IIa, C)</p> <p>Insulina – powinna być rozważana u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym ze znaczącą hiperglikemią (&gt;10 mmol/l lub &gt;180 mg/dl) z celem dostosowanym do chorób współistniejących (IIa, C).</p> <p>Tiazolidynodiony: nie są rekomendowane u pacjentów z niewydolnością serca (III, A).</p> <p>Inhibitory DPP4 – saksagliptyna nie jest rekomendowana u pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem niewydolności serca (III, B).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p style="text-align: center;"><b>B Type 2 DM - On metformin</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Leczenie redukujące ryzyko niewydolności serca:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory SGLT-2 (empagliflozyna, kanagliflozyna lub dapagliflozyna) - w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca (I, A);</li> <li>• metformina u chorych ze współwystępującą niewydolnością serca, jeżeli eGFR stabilne i wynosi &gt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (IIa, C);</li> <li>• agoniści receptora GLP-1 (liksyzenatyd, liraglutyd, semaglutyd, eksenatyd oraz dulaglutyd) wykazują neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca (IIB, A);</li> <li>• inhibitory DPP-4 (sitagliptyna i linagliptyna) wykazują neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca (IIb, B);</li> <li>• insulinoterpia - można rozważyć u chorych z zaawansowaną skurczową niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (IIb, C);</li> <li>• tiazolidynediony (pioglitazon i rozyglitazon) nie są rekomendowane u chorych z niewydolnością serca (III, A);</li> <li>• saksagliptyna nie jest rekomendowana u chorych obciążonych dużym ryzykiem niewydolności serca (III, B);</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Leczenie przewlekłej choroby nerek:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie inhibitorami SGLT-2 (empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna) wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia nerkowych punktów końcowych, zalecane jest przy eGFR: 30–90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (I, B);</li> <li>• leczenie z zastosowaniem agonistów receptora GLP-1 (liraglutyd i semaglutyd) wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia nerkowych punktów końcowych, powinno być rozważane przy eGFR &gt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (IIa, B).</li> </ul>
<p><b>International Diabetes Federation IDF 2017 (Świat)</b></p>	<p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metformina w monoterapii jest lekiem pierwszego wyboru (w przypadku nietolerancji zaleca się pochodne sulfonilomocznika (z wyjątkiem glibenklamidu/gliburydu), inhibitory α-glukozydazy lub inhibitory DPP4, a gdy głównym problemem jest konieczność utraty wagi należy rozważyć zastosowanie agonisty receptora GLP-1 lub inhibitora SGLT-2 jako pierwszą opcję;</li> </ul> <p>Leczenie skojarzone:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• metformina + inny lek obniżający stężenie glukozy, gdy HbA1c 1-2% powyżej docelowej wartości; preferowane są: pochodne sulfonylomocznika (z wyjątkiem glibenklamidu/gliburydu), inhibitor DPP4 lub inhibitor SGLT-2;</li> </ul> <p>Insulinoterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od zastosowania samej insuliny lub w połączeniu z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy u niestabilnych chorych, z objawami ostrej dekomensacji (odwodnienie, ostra utrata masy ciała, ostra choroba, bardzo wysoki poziom glukozy i obecność ketonów);</li> </ul> <p>II linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się dodanie drugiego leku po 3-6 miesiącach nieskutecznego leczenia – najlepszym wyborem są pochodne sulfonylomocznika (z wyjątkiem glibenklamidu/gliburydu), inhibitory DPP4 lub SGLT-2. Inhibitory <math>\alpha</math>-glukozydazy również mogą być zastosowane. Agoniści receptora GLP-1 mogą być zastosowani, jeśli nadrzędnym celem jest utrata wagi, a lek jest niedrogi.</li> </ul> <p>III linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Najczęściej do dwóch leków obniżających poziom glukozy dodaje się insulinę bazową. Jeśli utrata wagi pacjenta jest niewystarczająca i pacjent jest stabilny, to można zastąpić insulinę agonistą receptora GLP-1.</li> <li>• Doustna terapia trójlekowa może być efektywna przed przystąpieniem do terapii wstrzykiwań.</li> </ul> <p><i>W momencie opracowywania tych wytycznych - tylko jedne (kanadyjskie) rozpatrywały dodanie nowych leków do swoich algorytmów. W przypadku priorytetu nakładanego na choroby sercowo-naczyniowe, pacjentom z cukrzycą typu 2 zalecano dodanie empagliflozyny lub liraglutynu do metforminy. FDA na ten czas dodało nowe wskazanie dla empagliflozyny w celu zmniejszenia ryzyka śmierci z powodu sercowo-naczyniowych i chorób sercowo-naczyniowych.</i></p>

Źródło: Opracowanie własne Agencji.

Zgodnie z przedstawionymi wytycznymi, leczenie cukrzycy typu 2 powinno uwzględniać schorzenia towarzyszące, a jeśli stosowana na danym etapie terapia przestaje być skuteczna (nie jest osiągnięta docelowa dla danego pacjenta wartość HbA1c), należy przejść po 3–6 miesiącach do kolejnego etapu leczenia – jest to silna rekomendacja, która znajduje się we wszystkich wymienionych wyżej dokumentach.

W przypadku pacjentów stosujących już jeden lek przeciwcukrzycowy i mimo tego z nadal niekontrolowaną chorobą i wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, najczęściej wymienianymi lekami w drugiej linii leczenia są: w połączeniu z metforminą leki inkretynowe (agoniści receptora GLP-1 lub inhibitory DPP-4) lub **inhibitory SGLT-2**, które mają potwierdzone działanie zmniejszające ryzyko sercowo-naczyniowe i/lub obniżające poziom glukozy. Inne leki, które są wymieniane w drugiej linii leczenia to: pioglitazon lub pochodne sulfonylomocznika, alternatywnie insulina i rzadziej stosowane akarboza lub tiazolidynodion.

W III linii leczenia rekomendowane jest włączenie dodatkowego leku doustnego lub agonisty receptora GLP-1 lub insuliny. Wytyczne zalecają aby do dwóch leków obniżających poziom glukozy dodawać insulinę bazową.

#### UWAGI ANALITYKÓW:

*Mając na uwadze powyższe zalecenia oraz ograniczenia refundacyjne występujące w Polsce, można wnioskować, iż technologią opcjonalną dla ocenianej interwencji powinien być schemat dwulekowy: metformina + pochodne sulfonylomocznika i odpowiednio schemat trójlekowy: metformina + pochodne sulfonylomocznika + insulina.*

*Ponadto, biorąc pod uwagę zalecenia australijskie i kanadyjskie, jako potencjalny komparator można byłoby rozpatrywać również akarbozę (ze względu na podobny efekt działania).*

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac Agencja otrzymała 2 opinie dotyczące stosowania produktu leczniczego Jardiance we wnioskowanym wskazaniu. Szczegóły opinii Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) oraz Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków (PSD) dotyczące rekomendowanych/stosowanych technologii medycznych zostały przedstawione w tabelach poniżej.

**Tabela 8. Opinia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) dot. rekomendowanych/stosowanych technologii medycznych**

Wskazanie przez PTD leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu:					
możliwych do zastosowania:		rekomendowanych przez wytyczne kliniczne:		stosowanych aktualnie w Polsce:	
w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – alternatywą dla empagliflozyny jest dapagliflozyna lub kanagliflozyna lub analog GLP-1 (liraglutyd lub semaglutyd lub dulaglutyd)		w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – alternatywą dla empagliflozyny jest dapagliflozyna lub kanagliflozyna lub analog GLP-1 (liraglutyd lub semaglutyd lub dulaglutyd)		w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – alternatywą dla empagliflozyny jest dapagliflozyna lub kanagliflozyna lub analog GLP-1 (liraglutyd lub semaglutyd lub dulaglutyd)	
W ograniczonym wymiarze względem potrzeb z racji limitowania refundacyjnego					
<b>Wskazanie przez PTD technologii medycznej, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją w ocenianym wskazaniu (w tym brak aktywnego leczenia, obserwacja itp., jeśli dotyczy)</b>					
W Polsce najczęściej w terapii przeciwhiperlipidemicznej cukrzycy typu 2, dwu-lekowej, niezależnie od ryzyka sercowo-naczyniowego, stosowane są metformina z PSM. Decydują o tym m.in. koszty terapii.					
Opinia PTD w zakresie technologii opcjonalnych					
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących:		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Terapia dwulekowa: metformina + PSM	~20%	~10%	X	–	*
Terapia dwulekowa: metformina + DPP-4inhibitor (gliptyna)	~5%***	~5%***	X	–	***
Terapia dwulekowa: metformina + agonista receptora dla GLP-1	~1%***	~1%***	–	X	***, ****
Terapia dwulekowa: metformina + inny niż empagliflozyna inhibitor SGLT-2 (flozyna)	~1%	~0,5%	–	X	***

\*Na podstawie Raportu NFZ 2019 r.

\*\*ROZPOWSZECHNIENIE CUKRZYCY I KOSZTY NFZ – A.D. 2017

\*\*\*Szacunki własne

\*\*\*\*Raport Ocena dostępu do nowoczesnej farmakoterapii w cukrzycy typu 2 w świetle rekomendacji klinicznych-analiza blisko 2 lata po refundacji

Źródło: Stanowisko towarzystwa naukowego w zakresie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) we wnioskowanym wskazaniu.

**Tabela 9. Opinia Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków (PSD) dot. stosowania leku Jardiance we wnioskowanym wskazaniu**

<b>Wskazanie przez PSD problemów związanych ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</b>
<p>Pacjenci z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym nie mają obecnie dostępu do refundowanego leczenia zgodnego z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2022 roku wskazują, że celem leczenia jest utrzymanie wartości docelowych HbA1c <math>\leq 7\%</math>. Z tego powodu obecne ograniczenie refundacji flozyn do poziomu <math>&gt;8\%</math> jest niezgodne z wytycznymi. Flozyny, w tym empagliflozyna są rekomendowane do stosowania jako preferowane u pacjentów z ryzykiem sercowo-naczyniowym jako dodane na wczesnym etapie leczenia. Aktualnie finansowane technologie medyczne – zgodnie z Obwieszczeniem MZ w sprawie listy leków refundowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 – ograniczają się do metforminy, pochodnych sulfonilomocznika, Inhibitorów alfa-glukozydazy, glukagonu oraz insuliny. Dodatkowo, pacjenci już stosujący insulinę pozbawieni są dostępu do refundowanego leczenia flozynami.</p>

Źródło: Stanowisko organizacji reprezentującej pacjentów w zakresie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Jardiance (empagliflozinum) we wnioskowanym wskazaniu.

**UWAGI ANALITYKÓW:**

*Zgodnie z przedstawionymi opiniami, zasadnym komparatorem dla ocenianej interwencji powinien być schemat dwulekowy: metformina + pochodne sulfonilomocznika (i tym samym odpowiednio trójlekowy: metformina + pochodne sulfonilomocznika + insulina). Jest to technologia opcjonalna wskazana jako obecnie refundowana, najtańsza, najczęściej stosowana, która prawdopodobnie zostanie zastąpiona przez produkt leczniczy Jardiance, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej.*

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu cukrzyca finansowane są: inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy, flozyny, antagoniści receptora GLP-1, pochodne sulfonilomocznika, pochodne biguanidu, glukagon oraz insuliny. Glukagon jest hormonem wpływającym na wzrost stężenia glukozy we krwi, stąd stosowany jest w stanach hipoglikemii, a nie jak pozostałe produkty lecznicze w przypadku podwyższonego poziomu glukozy we krwi. W przypadku flozyn, antagonistów receptora GLP-1 oraz niektórych insuliny pacjent musi spełnić określone kryteria wymienione we wskazaniach refundacyjnych aby otrzymać lek ze zniżką.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.06.2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu cukrzycy są:

- inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy – *acarbosum*;
- flozyny – *canagliflozinum*, *dapagliflozinum*, *empagliflozinum*;
- antagoniści GLP-1 – *dulaglutidum*, *semaglutidum*;
- pochodne sulfonilomocznika – *gliclazidum*, *glimepiridum*, *glipizidum*;
- biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – *metformini hydrochloridum*, *metforminum*;
- hormony trzustki – *glucagoni hydrochloridum*;
- insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich: *insulinum aspartum*, *insulinum glulisinum*, *insulinum humanum*, *insulinum lisprum*;
- długodziałające analogi insuliny – *insulinum detemirum*, *insulinum degludecum* + *insulinum aspartum*, *Insulinum glarginum*, *insulinum degludecum*.

Szczegółowy wykaz preparatów został przedstawiony w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) Wnioskodawcy.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) we wnioskowanym wskazaniu wymienił kontynuację dotychczasowego leczenia (optymalizacja leczenia).

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się Wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

**Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator w AKL wnioskodawcy	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Kontynuacja dotychczasowej, standardowej terapii przeciwcukrzycowej	<p>Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (<i>MZ 08/01/2021</i>) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.</p> <p>Zgodnie z obecnym stanem wiedzy podstawowym doustnym lekiem pierwszego rzutu w terapii cukrzycy typu 2 pozostaje metformina lub jeśli lek ten nie jest tolerowany lub występują przeciwwskazania do jego zastosowania inne leki: inhibitory SGLT-2, pochodne sulfonylomocznika, leki inkretynowe (inhibitory DPP-4 lub agoniści receptora GLP-1) lub agonista PPAR-<math>\gamma</math>. Leczenie inhibitorami SGLT-2 może być wprowadzone na każdym etapie terapii i mogą być one stosowane zarówno w monoterapii, jak i w schematach wielolekowych. Dodatkowo wytyczne wskazują, że na każdym etapie leczenia możliwe jest również rozpoczęcie insulinoterapii.</p> <p>Wytyczne wskazują, że inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi (<i>PTD 2022, ADA 2022, NICE 2022, AACE/ACE 2020, CDA 2020, RACGP 2020, ESC/EASD 2019, IDF 2017</i>) oraz wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (<i>PTD 2022, ADA 2022, NICE 2022, AACE/ACE 2020, CDA 2020, RACGP 2020, ESC/EASD 2019</i>). Poza inhibitorami SGLT-2 w tej grupie pacjentów rekomenduje się zastosowanie głównie agonistów receptora GLP-1 (<i>PTD 2022, ADA 2022, AACE/ACE 2020, CDA 2020, RACGP 2020, ESC/EASD 2019, IDF 2017</i>), jednak inne leki również mogą być zastosowane (<i>DPP-4: ESC/EASD 2019</i>).</p> <p>W Polsce finansowaniem objęte są inhibitory <math>\alpha</math>-glukozydazy (akarboza), pochodne sulfonylomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd), pochodne biguanidu (metformina), inhibitory SGLT-2 (empagliflozyna, dapagliflozyna, kanagliflozyna), agoniści GLP-1 (dulaglutyd, semaglutyd), glukagon i insuliny (<i>MZ 21/06/2022</i>).</p> <p>Komparatorem dla nowej, rozszerzającej populacji refundacyjnej będzie standardowe leczenie przeciwcukrzycowe, ustalone dla każdego pacjenta w sposób zindywidualizowany, obejmujące doustne leki przeciwcukrzycowe (OADs) oraz insuliny stosowane w monoterapii lub skojarzeniu, w tym w szczególności leki refundowane w tej populacji, tj. metformina, pochodne sulfonylomocznika oraz insuliny i analogi insuliny. Należy zaznaczyć, że refundacją w tej populacji nie są objęte inne inhibitory SGLT-2 oraz agoniści receptora GLP-1.</p>	Komentarz poniżej tabeli

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi m.in. wytycznymi PTD 2022, w przypadku nieskuteczności monoterapii metforminą zaleca się modyfikację stylu życia i dołączenie do metforminy inhibitora SGLT-2, leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), pochodnej sulfonylomocznika lub agonisty PPAR-g. W opinii analityków komparatorem dla ocenianej interwencji, tj. inhibitora SGLT-2 stosowanego w ramach terapii dwulekowej, powinien być inny schemat dwulekowy i odpowiednio w ramach terapii trójlekowej – inny schemat trójlekowy. Z uwagi na ograniczenia w refundacji agonistów receptora GLP-1, za refundowany komparator należy uznać schemat dwulekowy metformina + pochodne sulfonylomocznika (PSM) a następnie schemat trójlekowy: metformina + PSM + insulina. Również z uzyskanej przez Agencję opinii PTD wynika, iż technologią alternatywną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię jest schemat dwulekowy: metformina + PSM. Należy przy tym zaznaczyć, że refundowany komparator oznacza obecnie dostępną, finansowaną ze środków publicznych terapię, nawet jeśli nie jest ona preferowaną terapią wg najnowszych wytycznych klinicznych. Wykazanie przewagi empagliflozyny nad placebo, tj. u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie okazało się nieskuteczne, nie jest wystarczające dla oceny proponowanej technologii medycznej.

Dodatkowo, w uzupełnieniu do wymagań minimalnych, Wnioskodawca wskazuje jako cel terapeutyczny wnioskowanej technologii profilaktykę sercowo-naczyniową, jednakże, zgodnie z ChPL leku, takie wskazanie nie jest wymienione. Według ChPL lek jest przeznaczony dla dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz w niewydolnością serca.

Podsumowując, analitycy Agencji uważają wybór komparatora za nieprawidłowy.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej Wnioskodawcy jest ocena efektywności klinicznej empagliflozyny (Jardiance) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.

**Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych dotyczących empagliflozyny i komparatorów do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Komentarz oceniającego
Populacja	Chorzy z cukrzycą typu 2, stosujący co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z cukrzycą typu 2 bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego</li> <li>wiek &lt; 18 r.ż.</li> <li>chorzy z cukrzycą typu 2 z prawidłowo kontrolowaną glikemią lub nie stosujący leczenia przeciwcukrzycowego</li> </ul>	Nie sprecyzowano definicji bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.
Interwencja	Empagliflozyna podawana doustnie w dawce 10 mg, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zapisami ChPL, dodana do dotychczas stosowanego, standardowego leczenia przeciwcukrzycowego (STD, Standardowa Terapia Doustna)	Interwencja inna niż zdefiniowana.	–
Komparatory	Kontynuacja dotychczas stosowanego, standardowego leczenia przeciwcukrzycowego (STD) tj.: doustnych leków przeciwcukrzycowych (OADs) oraz insuliny, stosowanych w monoterapii lub skojarzeniu, +/- placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>komparatory inne niż zdefiniowane (np. terapia behawioralna)</li> <li>stosowanie innego inhibitora SGLT2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna, inny)</li> </ul>	Za refundowany komparator należy uznać schemat dwu- lub trzylekowy: metformina + pochodne sulfonilomocznika lub metformina + pochodne sulfonilomocznika + insulina.
Punkty końcowe	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (w tym zawał serca i udar zakończony zgonem)</li> <li>zdarzenia sercowo-naczyniowe niezakończone zgonem (w tym zawał serca, udar, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej)</li> <li>zgon niezależnie od przyczyny (śmiertelność ogólna)</li> <li>niewydolność serca</li> <li>zdarzenia m. kronaczyniowe</li> <li>hospitalizacje</li> <li>kontrola glikemii</li> <li>kontrola masy ciała, ciśnienia tętniczego, lipidogramu, leczenia przeciwzakrzepowego</li> <li>utrzymanie czynności nerek</li> <li>jakość życia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania nieukierunkowane na ocenę punktów końcowych o największej istotności klinicznej, tj. badania, w których I-rzędowy (główny) punkt końcowy był inny niż <math>\geq 1</math> z wymienionych (lub w przypadku złożonych I-rzędowych punktów końcowych, nie zawierał żadnego z wymienionych): zgon niezależnie od przyczyny, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (w tym zawał serca i udar zakończony zgonem), zdarzenia sercowo-naczyniowe niezakończone zgonem (w tym zawał serca, udar, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej), jakość życia</li> <li>ocena wyłącznie farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie</li> </ul>	–



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Komentarz oceniającego
	<u>Bezpieczeństwo</u>		
Typ badań	Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oceniające opisywaną interwencję oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT dotyczących analizowanej interwencji.	Badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków i analizy ekonomiczne; abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej.	–
Inne	Włączono publikacje w języku polskim i angielskim.	–	–
	Nie zastosowano ograniczeń czasowych dla opracowań pierwotnych.	–	–

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Aestimo, *Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym* – Analiza Kliniczna, Wersja 1.0, Kraków 2022, s. 30–31.

Do Analizy Klinicznej Wnioskodawca włączył raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa empagliflozyny stosowanej u chorych na cukrzycę typu 2, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz przeprowadzili krytyczną ocenę wyników i ich syntezę. Uwzględniano przeglądy systematyczne celowane na empagliflozynę (wymagano, by przeglądy prezentowały wyniki dla leku w dawce 10 mg) w leczeniu cukrzycy typu 2 (T2DM) z obecnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi lub sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka, prezentującymi wyniki w porównaniu do standardowego leczenia (w praktyce oznaczało to porównania z ramieniem placebo). Wymagano, by celem przeglądu była ocena istotnych punktów klinicznych sercowo-naczyniowych, takich jak zgony ogółem lub zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych. Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w roku 2010 i później.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych przeszukano podstawowe bazy informacji medycznej: MEDLINE (via Pubmed), Embase (via Elsevier) i The Cochrane Library. Wyszukiwania prowadzono również w oparciu o referencje odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. W celu identyfikacji niepublikowanych badań dokonano również przeglądu stron internetowych rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu). Przeszukane źródła były zgodne z wytycznymi Agencji.

Przeгляд systematyczny dla baz danych przeprowadzono 06.06.2022 r.

Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa dokonano przeglądu danych dot. bezpieczeństwa ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – European database of suspected adverse drug reaction report (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) oraz VigiAccess™ prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Wykluczono badania w języku innym niż: angielski lub polski. Według deklaracji Wnioskodawcy, wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch analityków pracujących niezależnie, w przypadku wystąpienia rozbieżności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego analityka, aż do uzyskania konsensusu.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Elsevier) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem kwerend dotyczących wnioskowanej interwencji i wskazania. Przeszukania zostały przeprowadzone dnia 18.07.2022 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.

#### UWAGI ANALITYKÓW:

*Pomimo poprawnego przeprowadzenia wyszukiwania, włączone do analizy badanie pierwotne nie spełnia kryteriów selekcji określonych w PICOS pod względem populacji.*

### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Do przeglądu włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją oraz opisano 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą: *Aronow 2017* i *Jiang 2022*.

W badaniu pierwotnym oceniono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo empagliflozyny, stosowanej w monoterapii lub leczeniu skojarzonym w populacji chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego, w porównaniu do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego bez udziału empagliflozyny – badanie *EMPA-REG OUTCOME* (publikacje pełnotekstowe: *Zinman 2014, Zinman 2015, Zinman 2017, Fitchett 2016, Inzucchi 2018, Inzucchi 2020, McGuire 2020, Wanner 2016*; doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe dane: *Jurišić-Eržen 2016* (oraz poster *Jurišić-Eržen 2016a*), *Fitchett 2016a, Neeland 2016* (oraz poster *Neeland 2016b*), *Schernthaner 2016* (oraz poster *Schernthaner 2016a*), *Wanner 2016a*). Do przeglądu włączono wyniki opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów (podstawowe źródła danych), a także dodatkowe (nie podane w pełnych publikacjach) wyniki zawarte w doniesieniach konferencyjnych. Wyniki analiz przeprowadzonych z wyodrębnieniem subpopulacji chorych specjalnego zainteresowania ( ) uzupełniono o dodatkowe dane niepublikowane, zidentyfikowane w końcowym raporcie z badania klinicznego (CTR – *Clinical Trial Report*). Raport ten nie został udostępniony przez Wnioskodawcę na potrzeby weryfikacji, mimo że w analizach Wnioskodawca zapewnia o udostępnieniu dokumentu Agencji.

Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą *Aronow 2017* było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny w zakresie zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z cukrzycą typu 2, natomiast drugi przegląd – *Jiang 2022* – porównywał względną skuteczność obecnie stosowanych i badanych leków z klasy SGLT-2 na zdarzenia sercowo-naczyniowe w leczeniu cukrzycy typu 2.

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu przez Wnioskodawcę. Dokładny opis badań znajduje się w Analizie Klinicznej (AKL) Wnioskodawcy.

## 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Tabela 12. Skrókowa charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>EMPA-REG OUTCOME</b></p> <p><i>(Zinman 2014, Zinman 2015, Zinman 2017, Fitchett 2016, Inzucchi 2018, Inzucchi 2020, McGuire 2020, Wanner 2016)</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim, Eli Lilly</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne – 590 ośrodków (42 kraje, w tym 10 ośrodków z Polski);</li> <li>• Prospektywne badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (double-blind), w układzie równoległym, z kontrolą placebo;</li> <li>• Testowano hierarchicznie 4 hipotezy: noninferiority dla pierwszorzędowego i najważniejszego drugorzędowego punktu końcowego, oraz superiority dla ww. punktów końcowych;</li> <li>• Każda kolejna hipoteza mogła zostać poddana testowi tylko wtedy, jeżeli hipoteza poprzedzającego stopnia nie została odrzucona przy wymaganym poziomie istotności statystycznej (<math>\alpha=0,025</math>, test jednostronny);</li> <li>• Istotność statystyczną ogólnie przyjęto na poziomie 0,05;</li> </ul> <p><b>Okres obserwacji:</b> mediana 3,1 lat.</p> <p><b>Interwencja i komparatory:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>faza wstępna:</b> terapia podstawowa (ustabilizowane wcześniejsze leczenie hipoglikemizujące) + placebo p.o. 1×dz;</li> <li>• <b>faza podwójnie zaślepiena:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ interwencja: <ul style="list-style-type: none"> <li>- empagliflozyna 10 mg (1 tabletki) + placebo imitujące empagliflozynę 25 mg (1 tabletki) – p.o. 1×dz;</li> <li>- empagliflozyna 25 mg (1 tabletki) + placebo imitujące empagliflozynę 10 mg (1 tabletki) – p.o. 1×dz;</li> </ul> </li> <li>○ kontrola: <ul style="list-style-type: none"> <li>- placebo imitujące empagliflozynę 10 mg (1 tabletki) + placebo imitujące empagliflozynę 25 mg (1 tabletki) – p.o. 1×dz.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><u>Dodatkowe leczenie:</u> postępowanie standardowe w cukrzycy według lokalnych wytycznych (farmakologiczne lub wyłącznie dieta/ćwiczenia).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cukrzyca typu 2 (chorzy leczeni lub nieleczeni farmakologicznie).</li> <li>• brak wystarczającej kontroli glikemii w okresie skriningu,</li> <li>• wiek 18 lat lub więcej,</li> <li>• BMI 45 kg/m<sup>2</sup> lub mniej,</li> <li>• wysokie ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych: o potwierdzony przebyty zawał serca,</li> <li>• udokumentowana jednonaczyniowa lub wielonaczyniowa choroba niedokrwienna serca,</li> <li>• niestabilna dławica piersiowa,</li> <li>• przebyty udar mózgu,</li> <li>• choroba zarostowa tętnic obwodowych.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niekontrolowana hiperglikemia przy porannym stężeniu &gt; 240 mg/dl (&gt; 13,3 mmol/l) w trakcie fazy wstępnej,</li> <li>• nieprawidłowe wartości wyników laboratoryjnych wskazujące na chorobę wątroby (ALT, AST lub ALP &gt; 3-krotności GGN),</li> <li>• planowany zabieg chirurgiczny lub angioplastyka w ciągu 3 miesięcy,</li> <li>• farmakologiczne leczenie otyłości w ciągu 3 miesięcy poprzedzających badanie lub operacja bariatryczna (lub inny zabieg okolicy żołądka wywołujący zaburzenia wchłaniania) w okresie 2 ubiegłych lat,</li> <li>• niewydolność nerek, zaburzenia endokrynologiczne oraz inne istotne schorzenia oraz stany kliniczne, mogące narażać pacjenta na niebezpieczeństwo podczas udziału w badaniu,</li> <li>• systemowe leczenie steroidami w okresie wyrażania zgody na udział w badaniu, lub zmiana dawkowania hormonów tarczycy w ciągu 6 tygodni poprzedzających wyrażenie zgody na udział w badaniu,</li> <li>• przyjmowanie eksperymentalnych terapii w okresie 30 dni poprzedzających badanie, lub udział w innym badaniu leku eksperymentalnego,</li> <li>• nadużywanie a alkoholu lub substancji psychoaktywnych w okresie 3 miesięcy poprzedzających wyrażenie zgody na udział w badaniu,</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią, lub brak stosowania uznanej metody antykoncepcji u kobiet w wieku przedmenopauzalnym.</li> </ul>	<p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia sercowo-naczyniowe: 3P-MACE (3-Point Major Adverse Cardiovascular Event) – wystąpienie zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca niezakończony zgonem lub udaru mózgu niezakończony zgonem.</li> </ul> <p><u>Dodatkowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia sercowo-naczyniowe: 4P-MACE, definiowane jak 3P-MACE wraz z dodatkowym zdarzeniem w postaci hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej,</li> <li>• zgony (ogółem, sercowo-naczyniowe, nie związane z chorobą sercowo-naczyniową),</li> <li>• hospitalizacje (ogółem, z powodu niewydolności serca),</li> <li>• zawały serca (różne kategorie),</li> <li>• niewydolność serca (ogółem i ciężka),</li> <li>• zdarzenia mikronaczyniowe,</li> <li>• kontrola glikemii (HbA1c, FPG, leczenie hipoglikemizujące),</li> <li>• kontrola masy ciała,</li> <li>• kontrola ciśnienia tętniczego,</li> <li>• kontrola stężenia lipidów (cholesterol całkowity, HDL, LDL),</li> <li>• profilaktyka przeciwzakrzepowa (dodanie leku przeciwzakrzepowego),</li> <li>• utrzymanie czynności nerek (zmiany eGFR, zmiany stężenia kwasu moczowego),</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Liczebność grup: 7020 (mITT):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupa EMPA: 4687, w tym EMPA-10: 2345;</li> <li>• Grupa leczona standardowo (STD + PLC): 2333;</li> </ul> <p><u>Wiek, zakres w latach (średnia ± SD):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupa EMPA-10: 63,0 ± 8,6;</li> <li>• Grupa EMPA-25: 63,2 ± 8,6;</li> <li>• Grupa STD +PLC: 63,2 ± 8,8;</li> </ul> <p><u>Bez udziały insuliny:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupa EMPA-10: 1213;</li> <li>• Grupa EMPA-25: 2435;</li> <li>• Grupa STD+PLC: 1198;</li> </ul> <p><u>Nie ukończyli badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupa EMPA-10: 81;</li> <li>• Grupa STD+PLC: 67;</li> </ul>	

3P-MACE – 3-Point Major Adverse Cardiovascular Event; 4P-MACE – 4-Point Major Adverse Cardiovascular Event (3P-MACE + hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej); HbA1c – hemoglobina glikowana, ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginianowa, ALP – fosfataza a kaliczna, STD – terapia standardowa, PLC – placebo, HDL- lipoproteiny o wysokiej gęstości, LDL- lipoproteiny o niskiej gęstości, eGFR- współczynnik przesączania kłębuszkowego, mITT- modyf kowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. Modified Intention To Treat).

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Aestimo, *Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym* – Analiza Kliniczna, Wersja 1.0, Kraków 2022, s. 267–268.

**Tabela 13. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy**

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski autorów
<p><b>Aronow 2017</b></p> <p>Celem przeglądu było porównanie skuteczności empagliflozyny w zakresie śmiertelności i zachorowalności z przyczyn sercowo-naczyniowych w cukrzycy typu 2.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie podano źródeł finansowania przeglądu.</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeszukane bazy danych: PubMed, EMBASE, Cochrane Library, clinicaltrials.gov i Pharma-Pendium (do maja 2017);</li> <li>• Nie podano słów kluczowych lub strategii wyszukiwania;</li> <li>• Nie podano informacji o restrykcjach językowych;</li> <li>• Oceniana populacja: dorośli z cukrzycą typu 2;</li> <li>• Oceniana interwencja: empagliflozyna, placebo (PBO), metformina, glicymeryd, linagliptyna, sitagliptyna ;</li> </ul>	<p>Do przeglądu systematycznego włączono 11 metaanaliz, niepublikowane dane z 29 badań RCT i jednego badania nierandomizowanego. Dodatkowo autorzy podkreślili, że jedynym dużym badaniem było badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>, które opisywało populację docelową pacjentów opisywaną w analizach Wnioskodawcy.</p>	<p><b>Porównanie pośrednie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zgon z jakiegokolwiek przyczyny: EMPA vs PBO: RR = <b>0,70 (95% CI: 0,59; 0,84)</b></li> <li>• Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: EMPA vs PBO: RR = <b>0,63 (95% CI: 0,51; 0,79)</b></li> <li>• Zawał serca: EMPA vs PBO: RR = 1,16 (95% CI: 0,90; 1,52)</li> </ul>	<p>Empagliflozyna zmniejsza śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową i cukrzycą typu 2.</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski autorów
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Punkty końcowe: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca;</li> <li>Rodzaj badań: RCT, non-RCT;</li> <li>AMSTAR 2: Krytycznie niska wiarygodność;</li> </ul>			
<p><b>Jiang 2022</b></p> <p>Celem przeglądu jest porównanie względnej skuteczności obecnie stosowanych wyników sercowo-naczyniowych wszystkich rodzajów i dawek inhibitorów SGLT-2 u chorych na cukrzycę typu 2 T2DM.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> podano źródła finansowania przeglądu.</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeszukane bazy danych: PubMed, Embase, Cochrane Library i clinicaltrials.gov (do 1 października 2020);</li> <li>Podano słowa kluczowe i kwerendy;</li> <li>Podano informację o braku restrykcji językowych;</li> <li>Oceniana populacja: dorośli z cukrzycą typu 2;</li> <li>Oceniana interwencja: PBO, dapagliflozyna, empagliflozyna, kanagliflozyna;</li> <li>Punkty końcowe: : zgon z jakiegokolwiek przyczyny, ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, zmniejszenie objętości wyrzutowej;</li> <li>Rodzaj badań: RCT;</li> <li>AMSTAR 2: Krytycznie niska wiarygodność;</li> </ul>	<p>Do przeglądu systematycznego włączono 47 badań RCT. Autorzy przeglądu systematycznego włączyli również badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>, które potwierdza trafność zastosowanej strategii wyszukiwania ponieważ nie uwzględniono dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego wyszukiwania, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w analizach Wnioskodawcy.</p>	<p><b>Porównanie pośrednie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zgon z jakiegokolwiek przyczyny: <b>EMPA vs PBO: OR = 0,70 (95% CI: 0,58; 0,85)</b></li> <li>Zdarzenia sercowo-naczyniowe: EMPA vs PBO: OR = 0,66 (95% CI: 0,31; 1,40)</li> <li>Zmniejszenie objętości wyrzutowej: EMPA vs PBO: OR = 1,02 (95% CI: 0,81; 1,28)</li> </ul>	<p>Badana empagliflozyna w dawce raz dziennie w porównaniu do innych inhibitorów SGLT-2 obniża ryzyko śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z cukrzycą typu 2.</p>

Źródło: Aestimo, *Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym* – Analiza Kliniczna, Wersja 1.0, Kraków 2022, s. 37–38.

#### UWAGI ANALITYKÓW:

*Włączone do analizy badanie pierwotne (EMPA-REG OUTCOME) nie spełnia kryteriów kwalifikacji określonych w PICOS pod względem populacji (bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe). Wnioskodawca w przygotowanym schemacie PICOS nie określił kryteriów bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, które, jak wskazują wytyczne praktyki klinicznej, wyraźnie rozróżniają dane poziomy ryzyka. Ponadto, kryteria włączenia pacjentów do analizowanego badania obejmują wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe, którego definicja nie odpowiada kryteriom dotyczącym bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego wg definicji zawartej we wnioskowanym wskazaniu, co z kolei wskazuje na zawężenie populacji.*

*Włączone do analizy przeglądy systematyczne (Aronow 2017, Jiang 2022) obejmowały populację szerszą niż określona we wnioskowanym wskazaniu.*

*W związku z powyższym, populacje włączonych do analizy badań są niezgodne z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym.*

#### 4.1.4. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badania pierwotnego *EMPA-REG OUTCOME* w 5-stopniowej skali Jadad oraz ocenił ryzyko błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych badania za pomocą narzędzia Risk of Bias Tool 2.0 (RoB2). Jakość włączonych przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR 2.

Badaniu *EMPA-REG OUTCOME* przyznano maksymalną liczbę punktów – 5 w skali Jadad, ze względu na poprawną randomizację i podwójne zaślepienie oraz opublikowane dane na temat pacjentów utraconych z badania.

Ocena ryzyka występowania błędu systematycznego, przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration – RoB2*, wg Wnioskodawcy została przedstawiona w poniższej tabeli.

**Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration – RoB2* przeprowadzona przez Wnioskodawcę**

Oceniany element	EMPA-REG OUTCOME
Procedura randomizacji	Niskie
Utajenie randomizacji	Niskie
Zaślepienie chorych i personelu	Niskie
Zaślepienie oceny punktów końcowych	Niskie
Niekompletne dane w ocenie punktów końcowych	Niskie
Selektywna prezentacja wyników	Niskie
Inne czynniki	Niskie
Ogólna ocena	Niskie

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Aestimo, *Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – Analiza Kliniczna*, Wersja 1.0, Kraków 2022, s. 49.

Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 znajduje się w AKL Wnioskodawcy. Ze względu na niską jakość omawianych dowodów, odstąpiono od przedstawienia szczegółowej oceny w niniejszym raporcie.

#### Komentarz analityków Agencji

Ocena badania w skali Jadad dokonana przez Wnioskodawcę jest zgodna z oceną dokonaną przez analityków Agencji.

Ocenę wiarygodności przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego w skali *Cochrane Risk of Bias wersja 2 (RoB2)*. Ryzyko błędu systematycznego analitycy Agencji ocenili jako niskie.

#### Ograniczenia dostępnych danych według Wnioskodawcy:

- Randomizacja w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* została przeprowadzona bez uwzględnienia czynnika leczenia insuliną, co stanowi ograniczenie wiarygodności wniosków z analizy odnoszącej się do wyróżnionych w raporcie subpopulacji pacjentów stosujących insulinę lub bez takiej terapii. Niemniej, analiza z wyodrębnieniem tych subpopulacji chorych została zaplanowana w protokole badania (nie była analizą post-hoc), a jej wyniki charakteryzują się wysoką spójnością z wynikami analizy w populacji mITT.
- Populacja pacjentów włączonych do badania *EMPA-REG OUTCOME* obejmowała, poza chorymi leczonymi innymi lekami hipoglikemizującymi, także niewielką grupę pacjentów, u których do momentu włączenia do badania nie prowadzono jakiegokolwiek farmakologicznej kontroli glikemii. Jest to grupa o charakterystyce niezgodnej z definicją populacji wnioskowanej, ale jej udział jest znikomy, ponieważ chorzy nieleczeni wcześniej farmakologicznie stanowili w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* mniej niż 2% próby.
- W pracach opublikowanych nie przedstawiono odrębnej charakterystyki demograficznej i klinicznej subpopulacji chorych wyróżnionych z uwagi na towarzyszące leczenie przeciw cukrzycowe, jak i wyjściowe stężenie HbA1c, w związku z czym nie było możliwe niezależne potwierdzenie

zrównoważenia znanych czynników zakłócających pomiędzy chorymi leczonymi empagliflozyną a poddawanymi wyłącznie terapii standardowej w tych podgrupach. Z uwagi jednak na bardzo dużą liczebność próby oraz bardzo dobre zbalansowanie charakterystyk wyjściowych obserwowane w populacji mITT można oczekiwać, że istotne różnice wyjściowe nie wystąpiły także we wspomnianych

- Pierwszorzędowy i podstawowy drugorzędowy wynik badania *EMPA-REG OUTCOME* stanowiły złożone punkty końcowe (3P-MACE i 4P-MACE). Szczegółowa analiza wykazała, że empagliflozyna w zróżnicowany sposób wpływa na zmianę ryzyka poszczególnych, składowych zdarzeń sercowo-naczyniowych – największe znaczenie dla zmniejszenia ryzyka 3P-MACE i 4P-MACE miała istotna redukcja ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego, podczas gdy częstość udarów w populacji mITT nieznacznie wzrosła. Taka niespójność ogranicza użyteczność pierwszo- i podstawowego drugorzędowego wyniku badania dla wniosków z analizy.
- W badaniu *EMPA-REG OUTCOME* dokonano oceny licznych punktów końcowych (w tym wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów) przy przyjętym poziomie istotności statystycznej  $\alpha = 0,05$ . Brak poprawki poziomu istotności dla porównań wielokrotnych wynikał z zaplanowanego, eksploracyjnego charakteru analiz wszystkich punktów końcowych poza 3P-MACE i 4P-MACE. Eksploracyjny status analiz stanowi jednak ograniczenie wiarygodności wniosków dotyczących większości ocenianych punktów końcowych.
- Wyniki analiz przeprowadzonych z wyodrębnieniem dziennej dawki empagliflozyny w wielkości 10 mg, a także porównania w zaprezentowanych w niniejszym raporcie subpopulacjach charakteryzowały się ograniczoną mocą statystyczną w stosunku do porównania głównego (tj. porównania grupy obejmującej wszystkich chorych leczonych empagliflozyną względem grupy kontrolnej), stąd wnioskowanie o braku rzeczywistych różnic, w sytuacji niespełnienia kryterium istotności statystycznej  $\alpha = 0,05$ , charakteryzuje się ograniczoną wiarygodnością, wynikającą ze zwiększonego ryzyka niewykrycia pozytywnego bądź negatywnego wpływu wyodrębnione dawki empagliflozyny na oceniany punkt końcowy. Zaznaczyć trzeba również, że dane dla EMPA-10 nie były dostępne dla wszystkich punktów końcowych prezentowanych w analizie.
- Część wyników analiz przeprowadzonych w subpopulacjach zaczerpnięto z końcowego raportu z badania klinicznego. Są to wyniki nieopublikowane i w związku z tym nie poddane procedurze wzajemnej weryfikacji (ang. *peer review*). Należy jednak podkreślić, że Zleceniodawca udostępnił autorom analizy klinicznej oraz Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji pełen dokument Clinical Trial Report, wraz z załącznikiem zawierającym pełną dokumentację analizy statystycznej, nie zachodzi zatem ryzyko wybiórczego dostępu, ograniczonego do wyników korzystnych dla ocenianego leku. Autorzy raportu włączyli do analizy klinicznej wyniki wszystkich zidentyfikowanych w CTR analiz przeprowadzonych w wybranych subpopulacjach chorych.

#### UWAGI ANALITYKÓW:

*Raport CTR nie został udostępniony przez Wnioskodawcę na potrzeby weryfikacji, mimo że w analizach Wnioskodawca zapewnia o udostępnieniu dokumentu Agencji.*

- Niektóre wyniki związane ze zdarzeniami mikronaczyniowymi, w szczególności z rozwojem nefropatii (w tym nowe rozpoznanie lub pogorszenie nefropatii oraz złożone punkty końcowe uwzględniające ten wynik jako jedną ze składowych), zostały ocenione w populacji zawężonej względem pełnej populacji mITT – do pacjentów, u których wyjściowo nie stwierdzano makroalbuminurii oraz w przypadku których dostępne były wyjściowo (i w toku badania) wyniki określonych parametrów laboratoryjnych (stężenie kreatyniny w osoczu i ACR). Takie zdefiniowanie populacji do oceny rozwoju i progresji uszkodzenia nerek wydaje się być klinicznie uzasadnione, niemniej każda dodatkowa selekcja chorych po randomizacji związana jest ze zwiększonym ryzykiem błędu systematycznego. Ocenę w zawężonej próbie przeprowadzono też w przypadku oceny części wyników surogatowych, m.in. zmian stężenia FPG i wskaźników kontroli masy ciała. Przyczyna zmniejszonej liczebności próby nie została wyjaśniona w materiałach źródłowych, można przypuszczać, że wynikała z niedostępności analizowanych pomiarów dla niektórych pacjentów.
- Standardowa terapia hipoglikemizująca stosowana u pacjentów włączonych do badania *EMPA-REG OUTCOME* mogła obejmować wszystkie dopuszczone do obrotu leki przeciwcukrzycowe z wyłączeniem leków z grupy inhibitorów SGLT2, do których należy empagliflozyna. W związku z tym w badaniu uczestniczyli m.in. pacjenci przyjmujący leki nieobjęte w Polsce refundacją ze środków publicznych – leki z grupy inhibitorów DPP-4 lub agonistów PPAR- $\gamma$  – co może ograniczać uogólnienie wyników uzyskiwanych w grupie kontrolnej w odniesieniu do komparatora zdefiniowanego jako leczenie wyłącznie

lekami refundowanymi. Jednocześnie można jednak zauważyć, że produkty lecznicze należące do wymienionych grup leków nierefundowanych są dopuszczone do obrotu na terytorium Polski, uwzględniane w Wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego i stosowane przez pewną grupę pacjentów (którzy mogą pokryć pełną cenę leku z własnej kieszeni). Obecność leków nierefundowanych w terapii stosowanej w badaniu odpowiada zatem rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce.

- Nie zidentyfikowano żadnego badania efektywności praktycznej empagliflozyny w populacji chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą ChUSN (chorobą układu sercowo-naczyniowego), uwzględniając ocenę poszukiwanego punktu końcowego. Należy jednak mieć na uwadze, że produkt leczniczy Jardiance jest lekiem dopuszczonym do stosowania u chorych z rozpoznaniem cukrzycy typu 2, obecnym na polskim rynku i krajowi eksperci kliniczni posiadają już praktyczne doświadczenia w jego stosowaniu, także u pacjentów ze współistniejącą ChUSN.
- W ocenie autorów analizy wpływ zidentyfikowanych ograniczeń analizy własnej i ograniczeń dostępnych danych na całościową ocenę efektywności klinicznej wnioskowanej technologii medycznej jest prawdopodobnie niewielki i odnosi się przede wszystkim do zmniejszonej precyzji (szersze przedziały ufności) wokół oszacowań efektu empagliflozyny [redacted] w porównaniu z populacją mITT.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:**

- Mając na uwadze komentarz dot. wyboru komparatora omówiony w rozdz. 3.6 należy wskazać, że podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań porównujących empagliflozynę stosowaną w ramach schematu dwu- lub trójlekowego z innym schematem dwu- lub trójlekowym obejmującym refundowane terapie (w warunkach polskich będzie to schemat dwulekowy metformina + pochodne sulfonylomocznika lub schemat trójlekowy metformina + pochodne sulfonylomocznika + insulina). We włączonym do analizy Wnioskodawcy badaniu pierwotnym porównywany był schemat EMPA + terapia podstawowa vs. placebo + terapia standardowa, co oznacza, że porównaniu mogli podlegać schemat dwulekowy z monoterapią lekiem pierwszego wyboru. Podejście takie nie odzwierciedla praktyki klinicznej oraz nie uwzględnia dostępnych i refundowanych opcji terapeutycznych.
- Wnioskowane wskazanie refundacyjne obejmuje szerszą grupę pacjentów niż badanie kliniczne włączone do analizy. Do badania mogli być kwalifikowani pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym definiowanym poprzez wcześniejsze wystąpienie u pacjenta określonych incydentów sercowo-naczyniowych (wyszczególnionych w AKL Wnioskodawcy na s. 52–53). Wskazanie refundacyjne obejmuje natomiast pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, przy czym nie ogranicza kryterium potwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej do wybranych zdarzeń klinicznych, umożliwia stosowanie leku u pacjentów z uszkodzeniem innych narządów objawiającym się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, a także u pacjentów, u których występuje obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych: wiek  $\geq 55$  lat dla mężczyzn lub  $\geq 60$  lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. Brak jest zatem badań dla szerokiej populacji docelowej, w której wnioskowany lek miałby być stosowany, co może być związane np. z włączaniem terapii zbyt wcześnie, generując dodatkowe koszty.
- Wyniki analiz przeprowadzonych z wyodrębnieniem subpopulacji chorych specjalnego zainteresowania ([redacted]) Wnioskodawca uzupełnił o dodatkowe dane niepublikowane, zidentyfikowane w końcowym raporcie z badania klinicznego (CTR – *Clinical Trial Report*). Raport ten nie został udostępniony przez Wnioskodawcę na potrzeby weryfikacji, mimo że w analizach Wnioskodawca zapewnia o udostępnieniu dokumentu Agencji.



#### 4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy:

- W analizie głównych wyników badania z randomizacją *EMPA-REG OUTCOME* (analiza w populacji mITT – porównanie EMPA vs STD+PBO) korzystano z danych publikacji pełnotekstowych oraz zawartych w doniesieniach konferencyjnych, natomiast dane niepublikowane z CTR wykorzystano do uzupełnienia wyników uzyskanych w subpopulacjach pacjentów uznanych za interesujące z uwagi na charakter wniosku refundacyjnego (a więc wyróżnione z uwagi na [redacted], co daje informacje dla grup chorych poszerzających populację dotychczas objętą refundacją empagliflozyny, a mianowicie [redacted] oraz [redacted] oraz wyników, które zostały przedstawione w publikacjach nieprecyzyjnie (surogatowe punkty końcowe: ciśnienie krwi, stężenie cholesterolu i kwasu moczowego). W analizie własnej nie uwzględniono natomiast wyników uzyskanych w populacji mITT dla punktów końcowych, których nie analizowano w żadnej z dostępnych publikacji lub doniesieniu konferencyjnym – z czego wynika ryzyko przedstawienia wyników niepełnych dla populacji mITT. Należy jednak mieć na uwadze, że problem ten dotyczy tylko nielicznych punktów końcowych, o charakterze surogatowym.

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Populacja wnioskowana tj. pacjenci stosujący empagliflozynę w dawce 10 mg, stanowili subpopulację wyodrębnioną w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* z populacji przyjmującej dwie dawki leku – 10 mg i 25 mg. Wnioskodawca w pierwszej kolejności wskazał w analizie wyniki uzyskane w badaniu dla pełnej populacji, w przypadku której wykazano istotność statystyczną wyników HR dla pierwszorzędnego punktu końcowego. Uzyskane wartości HR dla subpopulacji pacjentów przyjmujących dawkę empagliflozyny 10 mg nie wykazały istotności statystycznej w tym zakresie (przypuszczalnie z powodu zbyt niskiej liczebności populacji). Wskazuje to na niewielką siłę ocenianej interwencji, a mając na uwadze, iż ryzyko postępu choroby w populacji badanej mogło być większe niż w populacji wnioskowanej (ze względu na różnice w definiowaniu kryteriów refundacyjnych oraz kryteriów włączenia do badania), można oczekiwać, że skuteczność kliniczna empagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu będzie jeszcze mniejsza (pacjenci spełniający kryteria refundacyjne w celu prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych będą przyjmowali lek przez dłuższy czas niż pacjenci z analizowanego badania). Wskazane różnice mogą wpływać również na oszacowania ICUR, gdyż dłuższe podawanie leku może zwiększać ryzyko wystąpienia innych zdarzeń niepożądanych (m.in. infekcji narządów płciowych), co z kolei może generować wyższe koszty związane z leczeniem.

## 4.2. Analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analiz skuteczności i bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny w leczeniu skojarzonym z innymi doustnymi lekami hipoglikemizującym (terapia standardowa obejmująca stosowanie: metforminy, pochodnych sulfonilomocznika, inhibitorów DPP-4, agonistów PPAR- $\gamma$ , agonistów GLP-1), insuliną i w monoterapii względem terapii standardowej w połączeniu z placebo.

W analizie skuteczności wykorzystano wyniki pochodzące z randomizowanego badania *EMPA-REG OUTCOME*. Wszystkie wyniki zweryfikowane zostały przez analityków Agencji.

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

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W AWA w zakresie skuteczności wnioskowanego leku przedstawiono wyniki porównania empagliflozyny (EMPA-10) we wnioskowanej dawce (10 mg) (w analizie Wnioskodawcy przedstawiono również wyniki dla dawki 25 mg oraz dla dawki 10 i 25 mg łącznie) w połączeniu z leczeniem standardowym (EMPA-10+STD) oraz dla leczenia standardowego w połączeniu z placebo (STD+PBO). Uwzględniono również wyniki [redacted], jednakże populacja z analizowanego badania nie pokrywa się w pełni z wnioskowanym wskazaniem jak również użyty komparator jest niewłaściwy – porównanie powinno obejmować inny schemat dwu- lub trójlekowy, zgodny z aktualnymi rekomendacjami praktyki klinicznej.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania *EMPA-REG OUTCOME* było wystąpienie poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (ang. *3-Point Major Adverse Cardiovascular Event*, 3P-MACE) – złożony punkt końcowy, składający się z jednego z trzech zdarzeń: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, pierwszego wystąpienia zawału serca (niezakończony zgonem, z wyłączeniem zawału niemego) lub niezakończony zgonem udaru mózgu. Wśród drugorzędowych punktów końcowych podstawowym (ang. *key secondary outcome*) był złożony punkt końcowy składający się z 3P-MACE i hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (ang. *4-Point Major Adverse Cardiovascular Event*, 4P-MACE.). Jako wyniki drugorzędowe oceniono również śmiertelność całkowitą (zgon, bez względu na przyczynę), częstości występowania innych zdarzeń sercowo-naczyniowych, wyniki związane z niewydolnością serca, zdarzenia mikronaczyniowe (w tym zdarzenia związane z rozwojem nefropatii i retinopatii), wskaźniki kontroli glikemii i innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz bezpieczeństwo.

Definicje oraz sposób oceny poszczególnych punktów końcowych analizowanego badania znajdują się w AKL Wnioskodawcy na s. 67–73.

W poniższych tabelach przedstawiono wybrane wyniki dotyczące skuteczności z badania *EMPA-REG OUTCOME*. Wnioskodawca do przedstawionych analiz wykorzystał dane z publikacji i doniesień konferencyjnych (*Zinman 2014, Zinman 2015, Zinman 2017, Fitchett 2016, Inzucchi 2018, Inzucchi 2020, McGuire 2020, Wanner 2016, George 2017, Jurišić-Eržen 2016, Jurišić-Eržen 2016a, Fitchett 2016a, Neeland 2016, Neeland 2016b, Schernthaner 2016, Schernthaner 2016a, Zinman 2015a*) lub CTR. Szczegółowe informacje na ten temat zostały przedstawione Analizie Klinicznej Wnioskodawcy s. 74–78.

W momencie analizy wyników (punkt odcięcia danych zgodny z publikacją *Zinman 2015*) mediana okresu obserwacji wyniosła 3,1 roku (w tym mediana czasu leczenia: 2,6 lat); okres leczenia i obserwacji był zbliżony w grupach EMPA i STD+PBO.

Analitycy Agencji nie odnosili się do wyników bez wyszczególnionej dawki 10 mg.

#### Zgony

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

**Tabela 15. Zgon (śmiertelność całkowita); EMPA-10+STD vs STD+PBO (mITT); badanie *EMPA-REG OUTCOME***

Punkt końcowy	EMPA-10		STD+PBO		HR (95% CI)	P
	N	n (%)	N	n (%)		
Zgon bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita)	2345	137 (5,8)	2333	194 (8,3)	<b>0,70 (0,56; 0,87)</b> NNT = 41†	<b>0,001</b>

† wartość obliczona przez autorów badania, przy założeniu rozkładu wykładniczego.

Źródło: Aestimo, *Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – Analiza Kliniczna*, Wersja 1.0, Kraków 2022, s. 83.

Zgon bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita) wystąpił u 137 osób w ramieniu EMPA-10+ STD vs. u 194 osób w ramieniu kontrolnym. W obu ramionach badania wykazano ponad 90% przeżycie (94,2% w grupie EMPA-10+STD vs 91,7% w grupie STD+PBO). Wartość HR wskazuje na istotną statystycznie wyższość ocenianej interwencji w stosunku do komparatora (**HR=0,70 [95%CI: 0,56; 0,87], p=0,001**). Wartość NNT wskazuje, że zastosowanie empagliflozyny w wnioskowanej dawce zamiast placebo u 41 chorych w okresie około 3 lat pozwala na uniknięcie jednego dodatkowego przypadku zgonu.

## Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Ocenę ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych dla dawki EMPA wynoszącej 10 mg+STD przeprowadzono dla złożonych punktów końcowych: 3P-MACE (zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar mózgu) oraz 4P-MACE (zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar mózgu, lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej). Analizie poddano również występowanie poszczególnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Poniżej przedstawiono częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie pacjentów leczonych empagliflozyną w dziennej dawce 10 mg oraz w grupie kontrolnej.

**Tabela 16. Zdarzenia sercowo-naczyniowe; EMPA-10+STD vs STD+PBO (mITT); badanie EMPA-REG OUTCOME**

Punkt końcowy	EMPA-10		STD+PBO		HR (95% CI)	P
	N	n (%)	N	n (%)		
3P-MACE	2345	243 (10,4)	2333	282 (12,1)	0,85 (0,72; 1,01)	0,07
4P-MACE	2345	300 (12,8)	2333	333 (14,3)	0,89 (0,76; 1,04)	0,15
Zgon sercowo-naczyniowy	2345	90 (3,8)	2333	137 (5,9)	<b>0,65 (0,50; 0,85)</b>	<b>0,002</b>
Zawał serca niezakończony zgonem, z wyłączeniem zawałów niemych <sup>3P,4P</sup>	2345	96 (4,1)	2333	121 (5,2)	0,79 (0,60;1,03)	0,08
Zawał serca (zakończony zgonem, bądź nie), z wyłączeniem zawałów niemych	2345	101 (4,3)	2333	126 (5,4)	0,79 (0,61; 1,03)	0,08
Niemy zawał serca†	2345	19 (6,1)	2333	15 (1,2)	1,32 (0,67; 2,60)	0,42
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej <sup>4P</sup>	2345	69 (2,9)	2333	66 (2,8)	1,03 (0,74; 1,45)	0,85
Angioplastyka naczyń wieńcowych	2345	154 (6,6)	2333	186 (8,0)	0,81 (0,65; 1,00)	0,05
Udar mózgu (zakończony zgonem, bądź nie)	2345	85 (3,6)	2333	69 (3,0)	1,22 (0,89; 1,68)	0,21
Udar mózgu niezakończony zgonem <sup>3P,4P</sup>	2345	77 (3,3)	2333	60 (2,6)	1,27 (0,91; 1,79)	0,16
Przemijający napad niedokrwienny	2345	19 (0,8)	2333	23 (1,0)	0,83 (0,45; 1,53)	0,56

† częstość występowania niemego zawału serca zbadano w subpopulacji 1211 pacjentów w grupie STD+PBO i 1174 pacjentów w grupie EMPA-10;

3P składowa złożonego punktu końcowego 3P-MACE;

4P składowa złożonego punktu końcowego 4P-MACE.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Aestimo, *Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym* – Analiza Kliniczna, Wersja 1.0, Kraków 2022, s. 94–95.

Dla uzyskanych wyników obliczono hazardy względne. Istotną statystycznie wyższość ocenianej interwencji uzyskano jedynie w zakresie zgonów sercowo-naczyniowych – **HR = 0,65 (95%CI: 0,50; 0,85), p=0,002**.

Wyniki dotyczące pozostałych zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym pierwszorzędowego i podstawowego drugorzędowego punktu końcowego, nie wykazały istotności statystycznej w zakresie HR.

Przedstawiono również wyniki zdarzeń sercowo-naczyniowych w podziale na wyjściowe wartości hemoglobiny glikowanej, które zostały zaczerpnięte z niepublikowanego raportu CTR.

Zaprezentowano także wyniki dla subpopulacji pacjentów w podziale na leczenie towarzyszące.

Dodatkowo wskazano, że dla oceny pierwszych zdarzeń sercowo-naczyniowych wskaźnik HR nie był istotny statystycznie, natomiast dla oceny łącznej liczby zdarzeń okazał się znamienny na korzyść grupy EMPA-10+STD: odpowiednio **HR = 0,76 (95%CI: 0,63; 0,91)**, **p=0,0030** oraz **HR = 0,81 (95%CI: 0,69; 0,96)**, **p=0,0126**.

**Tabela 17. Ocena punktów końcowych wyrażona jako stosunek częstości (pierwsze zdarzenia vs łączna liczba zdarzeń); EMPA-10+STD vs STD+PBO (mITT); badanie EMPA-REG OUTCOME**

Punkt końcowy	EMPA-10 N= 2345		STD+PBO N= 2333		HR (95% CI)	P
	n (%)	n/1000 pt-y	n (%)	n/1000 pt-y		
<b>Pierwsze zdarzenie</b>						
3P-MACE	243 (10,4)	36,14	282 (12,1)	42,42	0,85 (0,72;1,01)	0,0671
4P-MACE	300 (12,8)	46,15	333 (14,3)	51,82	0,89 (0,76; 1,04)	0,1462
<b>Łączna liczba zdarzeń</b>						
3P-MACE	279	43,68	351	57,56	<b>0,76 (0,63; 0,91)</b>	<b>0,0030</b>
4P-MACE	359	57,33	425	71,01	<b>0,81 (0,69; 0,96)</b>	<b>0,0126</b>

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Aestimo, *Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – Analiza Kliniczna, Wersja 1.0, Kraków 2022, s. 116.*

### Punkty końcowe związane z niewydolnością serca

Poniżej przedstawiono częstości zdarzeń związanych z niewydolnością serca w grupie pacjentów leczonych empagliflozyną w dziennej dawce 10 mg +STD oraz w grupie kontrolnej.

**Tabela 18. Wyniki związane z niewydolnością serca; EMPA-10+STD vs STD+PBO (mITT); badanie EMPA-REG OUTCOME**

Punkt końcowy	EMPA-10		STD+PBO		HR (95% CI)	P
	N	n (%)	N	n (%)		
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy*	2345	133 (5,7)	2333	198 (8,5)	<b>0,66 (0,53; 0,83)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Hospitalizacja lub zgon z powodu niewydolności serca	2345	62 (2,6)	2333	104 (4,5)	<b>0,59 (0,43; 0,81)</b>	<b>0,001</b>
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	2345	60 (2,6)	2333	95 (4,1)	<b>0,62 (0,45; 0,86)</b>	<b>0,004</b>
Niewydolność serca (stwierdzona przez badacza)	2345	106 (4,5)	2333	143 (6,1)	<b>0,73 (0,57; 0,94)</b>	<b>0,014</b>
Ciężka niewydolność serca (stwierdzona przez badacza)	2345	99 (4,2)	2333	136 (5,8)	<b>0,72 (0,55; 0,93)</b>	<b>0,012</b>

\*punkt końcowy nie uwzględnia udaru mózgu zakończonego zgonem

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Aestimo, *Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – Analiza Kliniczna, Wersja 1.0, Kraków 2022, s. 126.*

Wyniki HR dotyczące zdarzeń związanych z niewydolnością serca wskazują na istotną statystycznie wyższość terapii z zastosowaniem empagliflozyny w dawce 10 mg nad terapią standardową w połączeniu z placebo w zakresie wszystkich wymienionych punktów końcowych.

W badaniu *EMPA-REG OUTCOME* raportowano również istotną statystycznie wyższość ocenianej technologii nad komparatorem dla wybranych, dodatkowych punktów końcowych, obejmujących:

- zdarzenia mikronaczyniowe – rozpoznanie lub pogorszenie nefropatii lub zgon sercowo-naczyniowy (**HR=0,62 [95%CI: 0,54; 0,72], p<0,001**); oraz nowe rozpoznanie lub pogorszenie nefropatii (**HR=0,61 [95%CI: 0,53; 0,72], p<0,001**);
- hospitalizacja – hospitalizacja bez względu na przyczynę (**HR=0,84 [0,77; 0,92]; p < 0,001**);
- kontrola glikemii – w zakresie średniej zmiany zawartości HbA1C, dodania dodatkowego leku hipoglikemizującego lub intensyfikacji dotychczasowej terapii związaną z zastosowaniem ocenianego leczenia oraz średniej zmiany stężenia glukozy na czczo (FPG) względem wartości wyjściowych;
- kontrolę masy ciała – w zakresie średniej zmiany masy ciała względem wartości wyjściowych oraz średniej zmiany wartości mierników otyłości i otluszczenia ciała;
- kontrolę ciśnienia tętniczego krwi – [redacted];
- utrzymania czynności nerek – w zakresie średniej zmiany eGFR (**MD=4,7 [95%CI: 4,0; 5,5], p<0,001**).

Tabelę z wynikami najważniejszych punktów końcowych umieszczono w rozdziale 13.1.

#### Komentarz analityków Agencji

- Dla populacji z prezentowanego badania klinicznego można odnotować istotne statystyczne wyniki HR na korzyść wnioskowanej technologii w porównaniu do wybranego komparatora w przypadku niektórych punktów końcowych. Należy jednak podkreślić, że Wnioskodawca przedstawił wybiórcze wyniki dla subpopulacji przyjmującej dawkę 10 mg. W pierwszej kolejności omówione zostały wyniki dla populacji w której lek (niezależnie od dawki, bądź w dawce wyższej niż wnioskowana) wykazywał wyższość istotną statystycznie. Trzeba również zwrócić uwagę na nieodpowiedni dobór komparatora – porównanie powinno obejmować inny schemat dwu- lub trójlekowy, zgodny z aktualnymi rekomendacjami klinicznymi, w związku z czym nie można określić czy oceniana terapia przewyższa swoją skutecznością standardowe leczenie.
- Wyniki uzyskane dla punktów końcowych związanych z kontrolą glikemii wskazują na nieprawidłową kontrolę cukrzycy w grupie komparatora. Na tej podstawie można wnioskować iż terapia wybrana przez badaczy była nieoptymalna, co z kolei mogło przekładać się również na większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, a to z kolei na większe koszty leczenia. Tym samym należy stwierdzić, iż dodanie placebo do nieoptymalnej terapii, jak również porównanie ocenianej interwencji z tak skonstruowanym komparatorem było podejściem błędnym.

- [redacted] Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej metformina stanowi podstawę i pierwszą linię terapii przeciwcukrzycowej u pacjentów z cukrzycą typu 2 (z wyjątkiem pacjentów z nietolerancją). Tym samym można wnioskować, iż zgodnie z aktualną praktyką medyczną, [redacted]

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpieczeństwa stosowania leku Jardiance z STD względem terapii standardowej w połączeniu z placebo zostało wykonane na podstawie badania *EMPA-REG OUTCOME*. W AKL Wnioskodawcy częstość zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych lekiem Jardiance podano dla grupy łącznej oraz grupy stosującej lek we wnioskowanej dawce – 10 mg. Bezpieczeństwo terapii oceniano na podstawie częstości zdarzeń niepożądanych, jakie wystąpiły w okresie leczenia oraz 7 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku.

Ze względu na specyfikę analizy bezpieczeństwa, w niniejszym rozdziale analitycy Agencji również zdecydowali się na przedstawienie wyników dla obu ww. grup (łącznej oraz w dawce 10 mg). Przedstawiono punkty końcowe, które wystąpiły u przynajmniej jednego pacjenta niezależnie od jego przynależności do grupy badanej lub kontrolnej.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dot. analizy bezpieczeństwa stosowania leku Jardiance w grupie łącznej (10 i 25 mg).

**Tabela 19. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; EMPA+STD vs STD+PBO (mITT); badanie *EMPA-REG OUTCOME***

Punkt końcowy	EMPA N = 4687	STD+PBO N = 2333	RR (95% CI)*; p	RD (95% CI)*; p	NNT/NNH (95% CI)	
	n (%)	n (%)				
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem, według nasilenia i ciężkości</b>						
Zdarzenie niepożądane (dowolne) <sup>1</sup>	4230 (90,2)	2139 (91,7)	<b>0,98 (0,97; 1,00)</b> p = 0,0450	<b>-0,01 (-0,03; 0,00)</b> p = 0,0455	<b>NNT=70 (36; 3449)</b>	
Poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>severe adverse event</i> )	1100 (23,5)	592 (25,4)	0,92 (0,85; 1,01) p = 0,0775	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,0812	–	
Ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i> )	1789 (38,2)	988 (42,3)	<b>0,90 (0,85; 0,96)</b> p = 0,0007	<b>-0,04 (-0,07; -0,02)</b> p = 0,0008	<b>NNT=24 (16; 58)</b>	
Ciężkie zdarzenie niepożądane – zgon	176 (3,8)	119 (5,1)	<b>0,74 (0,59; 0,92)</b> p = 0,0083	<b>-0,01 (-0,02; 0,00)</b> p = 0,1117	<b>NNT=75 (42; 334)</b>	
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	813 (17,3)	453 (19,4)	<b>0,89 (0,81; 0,99)</b> p = 0,0329	<b>-0,02 (-0,04; 0,00)</b> p = 0,0361	<b>NNT=49 (25; 745)</b>	
<b>Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. <i>Adverse Events of Special Interest, AESI</i>)</b>						
<b>• Epizody hipoglikemii</b>						
Potwierdzony epizod hipoglikemii**	1103 (27,8)	650 (27,9)	1,00 (0,92; 1,08) p = 0,9573	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9573	–	
Potwierdzony epizod hipoglikemii wymagający pomocy medycznej	63 (1,3)	36 (1,5)	0,87 (0,58; 1,31) p = 0,5057	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5151	–	
<b>• Zakażenia dróg moczowo-płciowych</b>						
Zakażenie dróg moczowych łącznie	842 (18,0)	423 (18,1)	0,99 (0,89; 1,10) p = 0,8641	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8643	–	
- w tym u mężczyzn <sup>2</sup>	350 (10,5)	158 (9,4)	1,12 (0,93; 1,33) p = 0,2297	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2210	–	
- w tym u kobiet <sup>3</sup>	492 (36,4)	265 (40,6)	0,90 (0,80; 1,01) p = 0,0686	-0,04 (-0,09; 0,00) p = 0,0733	–	
Powikłane zakażenie dróg moczowych <sup>4</sup>	82 (1,7)	41 (1,8)	1,00 (0,69; 1,44) p = 0,9811	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9811	–	
Powikłane zakażenie dróg moczowych – hasła według MedDRA	Zakażenie dróg moczowych	29 (0,6)	16 (0,7)	0,90 (0,49; 1,66) p = 0,7402	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7443	–
	Urosepsa (posocznica moczowa)	17 (0,4)	3 (0,1)	2,82 (0,83; 9,62) p = 0,0975	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,0417	–

Punkt końcowy		EMPA N = 4687	STD+PBO N = 2333	RR (95% CI)*; p	RD (95% CI)*; p	NNT/NNH (95% CI)
		n (%)	n (%)			
	Odmiedniczkowe zapalenie nerek	13 (0,3)	4 (0,2)	1,62 (0,53; 4,96) p = 0,3997	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,3573	–
	Przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek	10 (0,2)	10 (0,4)	0,50 (0,21; 1,19) p = 0,1182	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1543	–
	Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	8 (0,2)	6 (0,3)	0,66 (0,23; 1,91) p = 0,4473	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4746	–
	Zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	2 (0,1)	0,10 (0,00; 2,07) p = 0,1364	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2165	–
	Zakażenie nerek	4 (0,1)	2 (0,1)	1,00 (0,18; 5,43) p = 0,9959	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9959	–
	Grzybicze zakażenie dróg moczowych	3 (0,1)	0 (0,0)	3,49 (0,18; 67,44) p = 0,4089	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2013	–
	Bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	1 (0,0)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2713	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4323	–
	Zapalenie pęcherza moczowego wywołane przez pałeczkę okrężnicy	0 (0,0)	1 (0,0)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2713	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4323	–
	Zakażenie dróg moczowych wywołane przez pałeczkę ropy błękitnej	1 (0,0)	0 (0,0)	1,49 (0,06; 36,65) p = 0,8059	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5938	–
	Gruczolowe zapalenie pęcherza moczowego	1 (0,0)	0 (0,0)	1,49 (0,06; 36,65) p = 0,8059	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5938	–
	Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	1 (0,0)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2713	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4323	–
	Zapalenie nerek	1 (0,0)	0 (0,0)	1,49 (0,06; 36,65) p = 0,8059	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5938	–
Zakażenie narządów płciowych łącznie		301 (6,4)	42 (1,8)	<b>3,57 (2,59; 4,91)</b> p < 0,0001	<b>0,05 (0,04; 0,06)</b> p < 0,0001	<b>NNH=22 (19; 27)</b>
- w tym u mężczyzn <sup>2</sup>		166 (5,0)	25 (1,5)	<b>3,34 (2,21; 5,07)</b> p < 0,0001	<b>0,03 (0,03; 0,04)</b> p < 0,0001	<b>NNH=29 (23; 40)</b>
- w tym u kobiet <sup>3</sup>		135 (10,0)	17 (2,6)	<b>3,84 (2,34; 6,30)</b> p < 0,0001	<b>0,07 (0,05; 0,09)</b> p < 0,0001	<b>NNH=14 (11; 19)</b>
<b>• Inne zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu</b>						
	Zmniejszenie objętości płynów	239 (5,1)	115 (4,9)	1,03 (0,83; 1,28) p = 0,7593	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7580	–
	Ostra niewydolność nerek	246 (5,2)	155 (6,6)	<b>0,79 (0,65; 0,96)</b> p = 0,0177	<b>-0,01 (-0,03; 0,00)</b> p = 0,0222	<b>NNT=72 (39; 501)</b>
	Ostre uszkodzenie nerek	45 (1,0)	37 (1,6)	<b>0,61 (0,39; 0,93)</b> p = 0,0228	<b>0,00 (-0,01; 0,00)</b> p = 0,0340	<b>NNT=160 (84; 2123)</b>
	Obrzęk	212 (4,5)	216 (9,3)	<b>0,49 (0,41; 0,59)</b> p < 0,0001	<b>-0,05 (-0,06; -0,03)</b> p < 0,0001	<b>NNT=22 (17; 30)</b>
	Cukrzycowa kwasica ketonowa	4 (0,1)	1 (0,0)	1,99 (0,22; 17,80) p = 0,5378	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4823	–
	Incydent zakrzepowo-zatorowy	30 (0,6)	20 (0,9)	0,75 (0,42; 1,31) p = 0,3096	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3314	–
	Złamanie kości	179 (3,8)	91 (3,9)	0,98 (0,76; 1,25) p = 0,8672	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8676	–

Punkt końcowy	EMPA N = 4687	STD+PBO N = 2333	RR (95% CI)*; p	RD (95% CI)*; p	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)	n (%)			
Hiperkaliemia <sup>5</sup>	93* (2,0)*	78* (3,3)*	<b>0,59 (0,44; 0,80)</b> p = 0,0006	<b>-0,01 (-0,02; -0,01)</b> p = 0,0014	<b>NNT=74 (46; 190)</b>

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

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

<sup>1</sup> szczegółowy wykaz ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* został udostępniony w domenie publicznej, w rejestrze badań klinicznych (ClinicalTrials.gov 2016);

<sup>2</sup> odsetki i parametry EBM obliczone dla subpopulacji mężczyzn (N=3336 w grupie EMPA i 1680 w grupie STD+PBO);

<sup>3</sup> odsetki i parametry EBM obliczone dla subpopulacji kobiet (N=1351 w grupie EMPA i 653 w grupie STD+PBO);

<sup>4</sup> odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica moczowa lub ciężkie zdarzenie spójne z definicją zakażenia dróg moczowych;

<sup>5</sup> liczba pacjentów ocenionych w grupie EMPA = 4685.

Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie: Aestimo, *Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym* – Analiza Kliniczna, Wersja 1.0, Kraków 2022, s. 158–161.

Wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego odnotowano u 90,2% pacjentów leczonych EMPA+STD i 91,7% pacjentów poddawanych terapii STD+PBO. Wartość względnego ryzyka (RR) wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego u chorego leczonego empagliflozyną wskazuje na istotną statystycznie wyższość interwencji nad komparatorem (**RR=0,98 [95% CI: 0,97; 1,00], p = 0,0450**).

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły z niższą częstością u chorych w ramieniu EMPA+STD w porównaniu z grupą STD+PBO (38,2% vs 42,3%). Względne ryzyko wystąpienia co najmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego u chorego w grupie leczonej empagliflozyną wskazuje na istotną statystycznie wyższość ocenianej interwencji nad komparatorem (**RR=0,90 [95% CI: 0,85; 0,96], p = 0,0007**). Wartość NNT wskazuje, że trwająca około 3 lat terapia z zastosowaniem empagliflozyny pozwala na uniknięcie wystąpienia jednego dodatkowego ciężkiego zdarzenia niepożądanego na każdą grupę 24 leczonych pacjentów.

Ponadto, uzyskane wyniki wskazują, że w grupie interwencji istotnie statystycznie rzadziej występowały zgony, przerywano terapię z powodu zdarzeń niepożądanych, występowała hipokaliemia oraz zdarzenia niepożądane związane z dysfunkcją nerek.

Wykazano również, że w grupie interwencji istotnie statystycznie częściej występowały zakażenia narządów płciowych, zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. Wartość RR w zakresie wystąpienia zakażenia narządów płciowych wskazuje na istotną statystycznie niższość ocenianej interwencji względem komparatora (**RR=3,57 [95% CI: 2,59; 4,91], p < 0,0001**). Wartość NNH wskazuje, że na każdą grupę 22 chorych leczonych empagliflozyną należy spodziewać się występowania zakażeń narządów płciowych u jednego dodatkowego pacjenta (dotyczy okresu obserwacji z badania).

Dodatkowo, w tabeli poniżej przedstawiono wyniki dot. analizy bezpieczeństwa stosowania leku Jardiance w dawce zgodnej z wnioskiem – 10 mg.

**Tabela 20. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; EMPA-10+STD vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME***

Punkt końcowy	EMPA-10 N = 2345	STD+PBO N = 2333	RR (95% CI)*; p	RD (95% CI)*; p	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)	n (%)			
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem, według nasilenia i ciężkości</b>					
Zdarzenie niepożądane (dowolne)	2112 (90,1)	2139 (91,7)	0,98 (0,96; 1,00) p = 0,0544	-0,02 (-0,03; 0,00) p = 0,0542	–
Poważne zdarzenie niepożądane	536 (22,9)	592 (25,4)	<b>0,90 (0,81; 1,00)</b> p = 0,0443	<b>-0,03 (-0,05; 0,00)</b> p = 0,0440	<b>NNT=40 (21; 1491)</b>
Ciężkie zdarzenie niepożądane (dowolne)	876 (37,4)	988 (42,3)	<b>0,88 (0,82; 0,95)</b> p = 0,0005	<b>-0,05 (-0,08; -0,02)</b> p = 0,0005	<b>NNT=21 (13; 46)</b>
Ciężkie zdarzenie niepożądane – zgon	97 (4,1)	119 (5,1)	0,81 (0,62; 1,05) p = 0,1169	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1161	–
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	416 (17,7)	453 (19,4)	0,91 (0,81; 1,03) p = 0,1405	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1402	–



Punkt końcowy	EMPA-10 N = 2345	STD+PBO N = 2333	RR (95% CI)*; p	RD (95% CI)*; p	NNT/NNH (95% CI)	
	n (%)	n (%)				
Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym lekiem <sup>1</sup>	666 (28,4)	549 (23,5)	<b>1,21 (1,09; 1,33)</b> p < 0,001	<b>0,05 (0,02; 0,07)</b> p < 0,001	<b>21 (14; 43)</b>	
<b>Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI)</b>						
<b>• Epizody hipoglikemii</b>						
Potwierdzony epizod hipoglikemii**	656 (28,0)	650 (27,9)	1,00 (0,92; 1,10) p = 0,9312	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,9312	–	
Potwierdzony epizod hipoglikemii wymagający pomocy medycznej	33 (1,4)	36 (1,5)	0,91 (0,57; 1,46) p = 0,7001	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7000	–	
<b>• Zakażenia dróg moczowo-płciowych</b>						
Zakażenie dróg moczowych łącznie	426 (18,2)	423 (18,1)	1,00 (0,89; 1,13) p = 0,9751	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9751	–	
- w tym u mężczyzn <sup>2</sup>	180 (10,9)	158 (9,4)	1,16 (0,95; 1,42) p = 0,1562	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,1558	–	
- w tym u kobiet <sup>3</sup>	246 (35,5)	265 (40,6)	0,88 (0,76; 1,00) p = 0,0576	-0,05 (-0,10; 0,00) p = 0,0572	–	
Powikłane zakażenie dróg moczowych <sup>4</sup>	34 (1,4)	41 (1,8)	0,83 (0,53; 1,30) p = 0,4032	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4025	–	
Powikłane zakażenie dróg moczowych – hasła według MedDRA	Zakażenie dróg moczowych	13 (0,6)	16 (0,7)	0,81 (0,39; 1,68) p = 0,5676	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5670	–
	Urosepsa (posocznica moczowa)	6 (0,3)	3 (0,1)	1,99 (0,50; 7,95) p = 0,3301	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,3201	–
	Odmiedniczkowe zapalenie nerek	3 (0,1)	4 (0,2)	0,75 (0,17; 3,33) p = 0,7012	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7003	–
	Przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek	4 (0,2)	10 (0,4)	0,40 (0,12; 1,27) p = 0,1189	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1065	–
	Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	7 (0,3)	6 (0,3)	1,16 (0,39; 3,45) p = 0,7885	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7883	–
	Zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	2 (0,1)	0,20 (0,01; 4,14) p = 0,2972	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2474	–
	Zakażenie nerek	1 (0,0)	2 (0,1)	0,50 (0,05; 5,48) p = 0,5685	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5609	–
	Bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	1 (0,0)	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,4990	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4786	–
	Zapalenie pęcherza moczowego wywołane przez pałeczkę okrężnicy	0 (0,0)	1 (0,0)	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,4990	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4786	–
	Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	1 (0,0)	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,4990	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4786	–
	Zapalenie nerek	1 (0,0)	0 (0,0)	2,98 (0,12; 73,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4798	–
Zakażenie narządów płciowych łącznie	153 (6,5)	42 (1,8)	<b>3,62 (2,59; 5,07)</b> p < 0,0001	<b>0,05 (0,04; 0,06)</b> p < 0,0001	<b>NNH=22 (18; 28)</b>	
- w tym u mężczyzn <sup>2</sup>	89 (5,4)	25 (1,5)	<b>3,62 (2,33; 5,61)</b> p < 0,0001	<b>0,04 (0,03; 0,05)</b> p < 0,0001	<b>NNH=26 (20; 38)</b>	

Punkt końcowy	EMPA-10 N = 2345	STD+PBO N = 2333	RR (95% CI)*; p	RD (95% CI)*; p	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)	n (%)			
- w tym u kobiet <sup>3</sup>	64 (9,2)	17 (2,6)	<b>3,55 (2,10; 6,00)</b> p < 0,0001	<b>0,07 (0,04; 0,09)</b> p < 0,0001	<b>NNH=16 (11; 25)</b>
• Inne zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu					
Zmniejszenie objętości płynów	115 (4,9)	115 (4,9)	0,99 (0,77; 1,28) p = 0,9682	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9682	–
Ostra niewydolność nerek	121 (5,2)	155 (6,6)	<b>0,78 (0,62; 0,98)</b> p = 0,0318	<b>-0,01 (-0,03; 0,00)</b> p = 0,0312	<b>NNT=68 (36; 748)</b>
Ostre uszkodzenie nerek	26 (1,1)	37 (1,6)	0,70 (0,42; 1,15) p = 0,1591	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1569	–
Cukrzycowa kwasica ketonowa	3 (0,1)	1 (0,0)	2,98 (0,31; 28,67) p = 0,3435	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,3189	–
Incydent zakrzepowo-zatorowy	9 (0,4)	20 (0,9)	<b>0,45 (0,20; 0,98)</b> p = 0,0447	<b>0,00 (-0,01; 0,00)</b> p = 0,0392	<b>NNT=212 (109; 4276)</b>
Złamanie kości	92 (3,9)	91 (3,9)	1,01 (0,76; 1,34) p = 0,9681	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9681	–

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

<sup>1</sup> punkt końcowy nie został podany w analizie wnioskodawcy. Wyniki dla zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem podano na podstawie dokumentu Trial synopsis, dostępnego na stronie <https://www.mystudywindow.com/trial/completed/253222/1245-0025> (data dostępu: 26.07.2022 r.). Istnienie związku pomiędzy wystąpieniem zdarzenia a podawanym lekiem oceniane było w badaniu przez badacza.

<sup>2</sup> odsetek i parametry EBM obliczono dla populacji mężczyzn (EMPA-10: 1653; STD+PBO: 1680)

<sup>3</sup> odsetek i parametry EBM obliczono dla populacji kobiet (EMPA-10: 692; STD+PBO: 653)

<sup>4</sup> powikłane zakażenie dróg moczowych obejmuje: odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznicę moczową lub ciężkie zdarzenie spójne z definicją zakażenia dróg moczowych

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Trial synopsis <https://www.mystudywindow.com/trial/completed/253222/1245-0025> (data dostępu: 26.07.2022 r.) oraz Aestimo, Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – Analiza Kliniczna, Wersja 1.0, Kraków 2022, s: 158–161.

Wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego odnotowano u 90,1% pacjentów leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg w połączeniu z STD i u 91,7% pacjentów poddawanych terapii STD+PBO. Wynik RR nie był istotny statystycznie (RR=0,98 [95% CI: 0,96;1,0], p=0,0544).

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły z niższą częstością u chorych leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg + STD w porównaniu z grupą leczoną STD+PBO (37,4% vs 42,3%). Względne ryzyko wystąpienia co najmniej jednego ciężkiego zdarzenia wskazuje na istotną statystycznie wyższość interwencji (**RR=0,88 [95% CI: 0,82; 0,95], p=0,0005**). Wartość NNT wskazuje, że trwająca około 3 lat terapia z zastosowaniem empagliflozyny w dawce 10 mg pozwala na uniknięcie wystąpienia jednego dodatkowego ciężkiego zdarzenia niepożądanego na każdą grupę 21 leczonych pacjentów.

W analizie zdarzeń o szczególnym znaczeniu stwierdzono, że w grupie przyjmującej empagliflozynę w dawce 10 mg (podobnie jak w przypadku grupy łącznej) częściej występowały zakażenia narządów płciowych. Wartość RR w zakresie wystąpienia zakażenia narządów płciowych wskazuje na istotną statystycznie niższość ocenianej interwencji względem komparatora (**RR=3,62 [95% CI: 2,59; 5,07], p < 0,0001**). Wartość NNH wskazuje, że na każdą grupę 22 chorych leczonych empagliflozyną 10 mg należy spodziewać się występowania zakażeń narządów płciowych u jednego dodatkowego pacjenta (dotyczy okresu obserwacji z badania).

#### UWAGI ANALITYKÓW:

*Istotnym zdarzeniem niepożądanym występującym u pacjentów leczonych zarówno w grupie łącznej jak i w grupie 10 mg jest urosepsa. Ryzyko względne wystąpienia tego zdarzenia nie wykazało istotności statystycznej jednak do właściwej jego oceny wymagana jest większa populacja i dłuższy okres obserwacji. Tym samym pojawia się niepewność związana z przedstawioną analizą bezpieczeństwa odnosząca się do różnicy w opiece nad pacjentem włączonym do badania klinicznego i leczonym poza nim. Pacjenci w badaniach klinicznych objęci są lepszą opieką medyczną w związku z czym problem urosepsy w rzeczywistości może być większy (gorsza dostępność do badań i opieka). Analogiczna sytuacja może dotyczyć oceny kwasicy ketonowej.*

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

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

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

Wnioskodawca przedstawił informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne w oparciu o dane Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz amerykańskiej Agencji ds. Leków (FDA). Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 28.06.2022 r.

Poniżej analitycy Agencji przedstawili najważniejsze informacje dotyczące bezpieczeństwa zawarte w ChPL leku Jardiance, na stronie URPL, FDA i EMA.

#### ChPL

Produkt leczniczy Jardiance podlega dodatkowemu monitorowaniu przez organy Unii Europejskiej, w celu jak najsprawniejszego gromadzenia informacji na temat bezpieczeństwa. Od producenta wymagane jest składanie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania.

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

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

Do bardzo częstych działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) wymienionych w ChPL należy hipoglikemia (przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną) oraz zmniejszenie objętości płynów. 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), wysypka, zaparcie oraz zwiększone oddawanie moczu i zwiększenie stężenia lipidów<sup>16</sup>.

#### EMA

Na stronie EMA poinformowano, iż najczęstszym działaniem niepożądanym (występuje u  $> 1/10$  pacjentów) związanym ze stosowaniem empagliflozyny w połączeniu z insuliną lub pochodnymi sulfonilomocznika jest hipoglikemia oraz zmniejszona objętość płynów u pacjentów po zawale serca<sup>17</sup>.

Zgodnie z odnalezionymi 26.07.2022 r. informacjami, w bazie ADRR zgłoszono 13 170 podejrzewanych działań niepożądanych leku Jardiance<sup>18</sup>. Analizując poniższe dane należy pamiętać, że baza ADRR zawiera informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych, które wystąpiły po zastosowaniu leku, ale które nie muszą być związane z jego przyjmowaniem lub wywołane przez jego działanie.

Najczęściej zgłaszano działania niepożądane dotyczące metabolizmu i odżywiania, zakażeń i zarażeń, zaburzeń układu nerwowego, dolegliwości żołądkowo-jelitowych, zaburzeń ogólnych oraz dolegliwości ze strony nerek i układu moczowego.

<sup>16</sup> ChPL Jardiance (ostatnia aktualizacja czerwiec 2022 r.).

<sup>17</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0060-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0060-epar-assessment-report-variation_en.pdf) [dostęp: 26.07.2022].

<sup>18</sup> [https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FFPV%20DAP%2F\\_portal%2FDAP&Action=Navigat e&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Product%20High%20Level%20Code%22&P3=1+488034](https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FFPV%20DAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigat e&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Product%20High%20Level%20Code%22&P3=1+488034) [dostęp: 26.07.2022].

## FDA

Na stronach FDA odnaleziono artykuł informujący o zaakceptowaniu wskazania leku Jardiance uwzględniającego choroby sercowo-naczyniowe u osób chorych na cukrzycę. W dokumencie tym jako istotne działania niepożądane wymieniono: kwasicę ketonową, poważne zakażenie dróg moczowych, ostre uszkodzenie oraz upośledzenie czynności nerek, hipoglikemię podczas stosowania z lekami przeciwcukrzycowymi, zakażenia grzybicze narządów płciowych oraz zwiększenie stężenia cholesterolu<sup>19</sup>. 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<sup>20</sup>. W 2018 roku FDA wydało komunikat o rzadkich przypadkach poważnego zakażenia narządów płciowych nazywane martwiczym zapaleniem powięzi krocza, określane również jako zgorzel Fourniera, w przypadku stosowania inhibitorów SGLT2 w cukrzycy<sup>21</sup>.

W bazie FAERS przeszukanej w dniu 26.07.2022, do dnia 31.03.2022 zostało zgłoszonych 18 476 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 10 308 ciężkich (również śmiertelnych). Najczęstsze zdarzenia pokrywały się z tymi zgłaszanymi w Europie<sup>22</sup>.

## URPL<sup>23</sup>

W 2015 r. URPL udostępniło komunikat informujący o wystąpieniu ciężkich przypadków kwasicy ketonowej u pacjentów stosujących inhibitory SGLT-2. Na stronach URPL odnaleziono dokument z 26 lutego 2016 r. wydany przez EMA dotyczący minimalizacji ryzyka wystąpienia kwasicy ketonowej. Wskazano w nim na możliwość wystąpienia kwasicy u pacjentów, u których poziom glukozy nie jest wysoki, co może wpływać na opóźnienie diagnozy i leczenia. EMA zaleciła aktualizację informacji o bezpieczeństwie i wskazanie jako rzadkiego działania niepożądanego kwasicy ketonowej. Zalecono, aby w przypadku podejrzenia tego schorzenia lub w przypadku jego wystąpienia zaprzestać leczenia z zastosowaniem SGLT-2. Również pacjenci przechodzący poważne operacje lub przebywający w szpitalu w związku z poważną chorobą powinni tymczasowo przerwać leczenie. Wskazano również, iż korzyści ze stosowania tego typu leków w cukrzycy typu 2 przewyższają ryzyko.

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

W 2019 r. URPL wydało komunikat w porozumieniu z Europejską Agencją Leków odnośnie ryzyka wystąpienia martwiczego zapalenia powięzi krocza (zgorzel Fourniera) podczas stosowania inhibitorów SGLT-2. Zgorzel Fourniera to rzadka, ale ciężka i zagrażająca życiu infekcja. W przypadku jej rozpoznania należy niezwłocznie odstawić i rozpocząć leczenie.

## 4.3. Komentarz Agencji

Celem leczenia cukrzycy jest osiągnięcie optymalnego poziomu glikemii i redukcja ryzyka powikłań dzięki wdrożeniu odpowiedniej diety, aktywności fizycznej i farmakoterapii.

Zgodnie z polskimi i zagranicznymi wytycznymi, początkowo terapia farmakologiczna prowadzona jest pojedynczym lekiem, natomiast w przypadku braku powodzenia leczenia do terapii włączane są kolejne produkty lecznicze. Wytyczne wskazują na możliwość jednoczesnego stosowania trzech leków. W przypadku braku uzyskania kontroli glikemii rozpoczynana jest insulinoterapia.

W AKL Wnioskodawca dokonał porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny dodanej do dotychczas stosowanego leczenia standardowego oraz standardowej terapii w połączeniu z placebo u pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

<sup>19</sup> <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-jardiance-reduce-cardiovascular-death-adults-type-2-diabetes> [dostęp: 27.07.2022].

<sup>20</sup> <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-revises-labels-sglt2-inhibitors-diabetes-include-warnings-about-too-much-acid-blood-and-serious> [dostęp: 27.07.2022].

<sup>21</sup> <https://www.fda.gov/media/115602/download> [dostęp: 26.07.2022].

<sup>22</sup> <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/8eef7d83-7945-4091-b349-e5c41ed49f99/state/analysis> [dostęp: 26.07.2022].

<sup>23</sup> Aestimo, *Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym* – Analiza Kliniczna, Wersja 1.0, Kraków 2022, s. 175–176.

W ocenie Analityków badanie pierwotne, na którym opierał się Wnioskodawca, nie spełnia kryteriów włączenia do analizy określonych schematem PICOS. Populacja z badania nie pokrywa się z wnioskowaną populacją – nie uwzględniono pacjentów spełniających wszystkie kryteria, które definiują bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe wg wnioskowanego wskazania. W związku z tym nieznana jest skuteczność proponowanej interwencji u wspomnianej grupy chorych.

Dodatkowo, zdaniem analityków Agencji, komparatorem (wg aktualnych wytycznych i rekomendacji oraz dostępności i możliwości refundacji na polskim rynku) dla ocenianej interwencji powinien być schemat dwu- lub trzylekowy tj. połączenie metforminy z pochodną sulfonylomocznika lub metformina + pochodna sulfonylomocznika + insulina. W analizowanym badaniu pacjenci z grupy placebo uzyskali gorszą kontrolę glikemii niż pacjenci w grupie przyjmującej empagliflozynę, co rodzi wątpliwości odnośnie prowadzenia optymalnej terapii przeciwcukrzycowej w tej grupie badanych. Należy zwrócić uwagę na możliwe ograniczenia optymalizacji terapii w ramieniu komparatora.

Ponadto brak jasno sprecyzowanych zasad leczenia w związku z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (m.in. nadciśnienie, dyslipidemia) w analizowanym badaniu nie pozwala na jednoznaczną ocenę efektywności empagliflozyny w zakresie redukcji ryzyka zgonów sercowo-naczyniowych. Dodatkowo, należy zwrócić uwagę na fakt, iż głównym przeznaczeniem ocenianego leku jest działanie przeciwcukrzycowe (co jest zgodne ze wskazaniem dla leku Jardiance określonym w ChPL), a nie jak wskazuje Wnioskodawca – profilaktyka sercowo-naczyniowa.

W analizowanym badaniu nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia pacjentów, co wg analityków Agencji, mając na uwadze występujące zdarzenia niepożądane, ich możliwe konsekwencje oraz ich istotność podkreślaną w ostrzeżeniach i komunikatach FDA, stanowi błąd już na etapie projektowania badania.

Dla zaprezentowanej populacji wyniki analizy skuteczności wyrażone jako HR wykazały istotną statystycznie wyższość ocenianej interwencji (empagliflozyna w dawce 10 mg) względem komparatora w zakresie zmniejszenia śmiertelności bez względu na przyczynę oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Ponadto, pacjenci przyjmujący empagliflozynę w porównaniu z grupą pacjentów leczonych terapią standardową w połączeniu z placebo byli istotnie statystycznie rzadziej hospitalizowani z powodu niewydolności serca lub z powodu niewydolności serca i zgonu sercowo-naczyniowego. Dodatkowo istotną statystycznie wyższość ocenianej interwencji wykazano również dla punktów końcowych obejmujących: zdarzenia mikronaczyniowe – rozpoznanie lub pogorszenie nefropatii lub zgon sercowo-naczyniowy oraz nowe rozpoznanie lub pogorszenie nefropatii; kontrolę glikemii – średnia zmiana zawartości HbA1C, dodanie dodatkowego leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja dotychczasowej terapii związana z zastosowaniem ocenianego leczenia oraz średnia zmiana stężenia glukozy na czczo (FPG) względem wartości wyjściowych; kontrolę masy ciała w zakresie średniej zmiany masy ciała względem wartości wyjściowych oraz średniej zmiany wartości mierników otyłości i otluszczenia ciała; kontrolę ciśnienia tętniczego krwi – [redacted]; utrzymanie czynności nerek – w zakresie średniej zmiany eGFR.

[redacted] Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej metformina stanowi podstawę i pierwszą linię terapii przeciwcukrzycowej u pacjentów z cukrzycą typu 2 (z wyjątkiem pacjentów z nietolerancją). Tym samym można wnioskować, iż zgodnie z aktualną praktyką medyczną, [redacted]

Natomiast wyniki analiz przeprowadzonych z wyodrębnieniem subpopulacji chorych specjalnego zainteresowania [redacted] uzupełniono o dodatkowe dane niepublikowane, zidentyfikowane w końcowym raporcie z badania klinicznego (CTR – *Clinical Trial Report*). Raport ten nie został udostępniony przez Wnioskodawcę na potrzeby weryfikacji, mimo że w analizach Wnioskodawca zapewnia o udostępnieniu dokumentu Agencji.

W ocenie bezpieczeństwa wyniki wyrażone jako RR wskazują na istotną statystycznie wyższość ocenianej interwencji względem komparatora w zakresie poważnych zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ostrej niewydolności nerek i incydentów zakrzepowo-zatorowych. W zakresie zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym lekiem oraz zakażeń narządów płciowych, wartości RR wskazują na istotną statystycznie niższość ocenianej interwencji względem komparatora.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel

Cel analizy stanowi ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych w warunkach polskich produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) 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  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet;
  - dyslipidemia;
  - nadciśnienie tętnicze;
  - palenie tytoniu;
  - otyłość.

##### Interwencje

- Standardowa terapia przeciwcukrzycowa (STD), ustalana dla każdego pacjenta w sposób zindywidualizowany, obejmująca doustne leki przeciwcukrzycowe oraz insuliny stosowane w monoterapii lub skojarzeniu, w tym w szczególności leki refundowane w tej populacji, tj. metformina, pochodne sulfonylomocznika oraz insuliny i analogi insuliny;
- Jardiance (empagliflozyna) 10 mg + standardowa terapia przeciwcukrzycowa (EMPA + STD).

##### Perspektywa

- Podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ);
- Wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (NFZ + pacjent).

##### Technika analityczna

- Analiza kosztów-użyteczności (CUA);
- Analiza kosztów-efektywności (CEA).

##### Horyzont czasowy

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

##### Model analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności

Wnioskodawca dostarczył model przygotowany w skoroszybie programu MS Excel. Model ten jest zaadaptowaną wersją modelu globalnego Wnioskodawcy, opartego na symulacji zdarzeń dyskretnych (ang. *discrete event simulation*, DES).

Model wykorzystujący techniki symulacji indywidualnej (mikrosymulacji przeprowadzonej z poziomu pacjenta) uwzględnia wpływ różnic w charakterystyce poszczególnych pacjentów na wyniki zdrowotne i koszty leczenia. Na wyjściową charakterystykę kliniczno-demograficzną pacjenta, zaczerpniętą z badania *EMPA-REG*

*OUTCOME*, składa się 16 parametrów ciągłych i dychotomicznych: wiek, płeć, BMI (powyżej lub poniżej 30 kg/m<sup>2</sup>), historia udaru mózgu, historia zawału serca, pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG), wielonaczyniowa choroba wieńcowa (MCAD), jednonaczyniowa choroba wieńcowa (SVCAD), choroba naczyń obwodowych (PAD), umiarkowane/ciężkie uszkodzenie nerek (eGFR <60 ml/min), łagodne uszkodzenie nerek (eGFR równe 60–90 ml/min), region geograficzny – kolejno: Afryka, Azja, Europa, Ameryka Łacińska.

W bazie modelu wprowadzono profile wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* (n=7 020). Indywidualne charakterystyki pacjentów wykorzystano w modelu przede wszystkim jako niezależne czynniki ryzyka wystąpienia zdarzeń klinicznych – powikłań cukrzycy i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, tj. zmienne niezależne równań ryzyka, w oparciu o które konstruowano rozkłady czasu do wystąpienia następujących zdarzeń, które stanowią punkty końcowe:

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

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

Istotne zmienne połączono następnie w wieloczynnikowym modelu regresji, który redukowano usuwając zmienne nieistotne na poziomie  $p < 0,2$ . Ostateczny model zawiera jedynie zmienne istotnie związane z czasem przeżycia oraz inne ważne czynniki o znaczącym efekcie. W każdym z modeli zachowano także zmienną określającą rodzaj leczenia (empagliflozyna i standardowa terapia przeciwcukrzycowa).

Wg Wnioskodawcy, zgodnie z wykonaną analizą regresji, zastosowanie empagliflozyny:

- zmniejsza ryzyko wystąpienia (równoważnie: wydłuża czas do wystąpienia) zawału serca niezakończonego zgonem, niewydolności serca, przejściowego udaru niedokrwiennego, rewaskularyzacji, zgonu sercowo-naczyniowego, progresji makroalbuminurii, uszkodzenia nerek i rozpoczęcia terapii nerkozastępczej ( $HR < 1$ );
- zwiększa ryzyko wystąpienia (równoważnie: skraca czas do wystąpienia) udaru niezakończonego zgonem oraz niestabilnej dławicy piersiowej ( $HR > 1$ ).

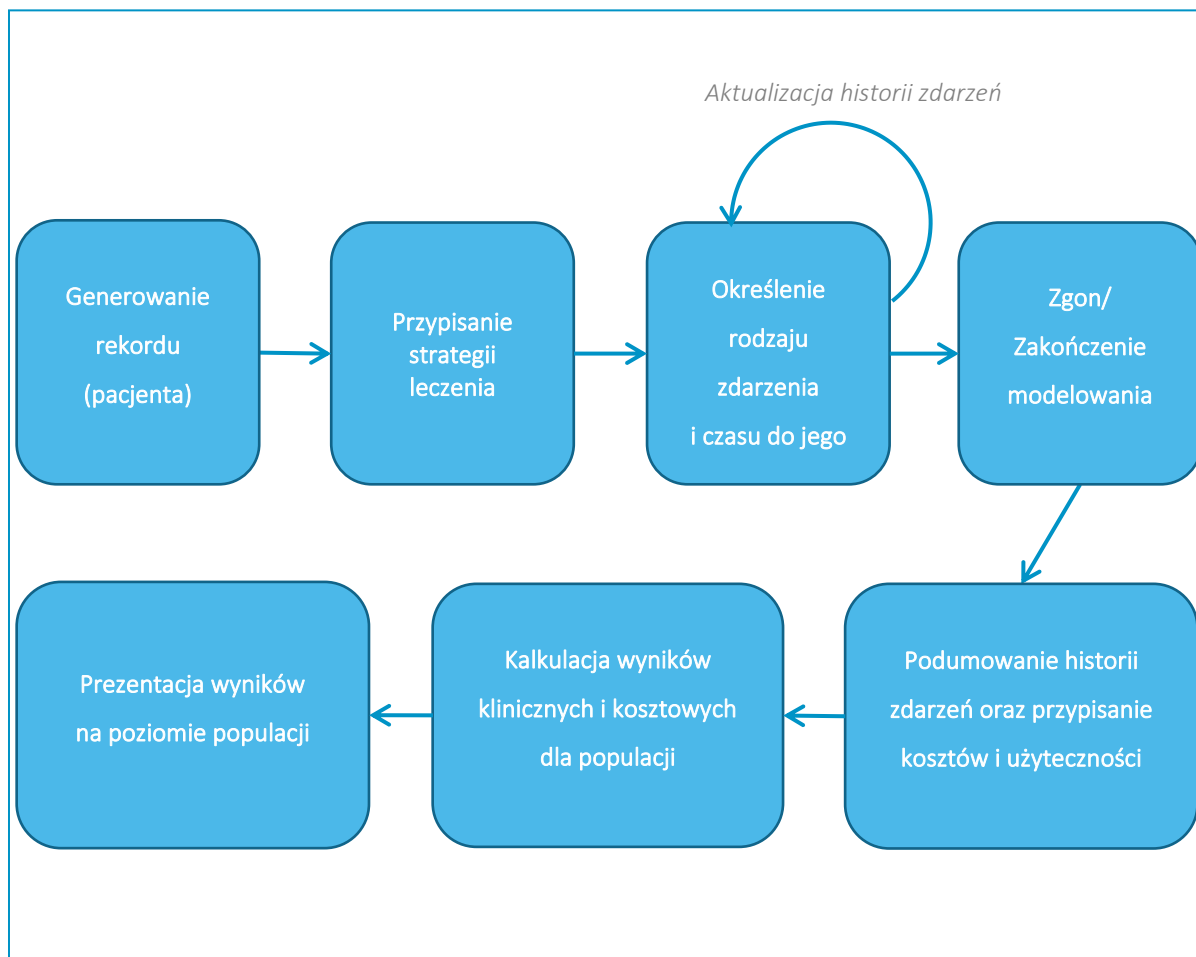
Czas zgonu z innych przyczyn niż zdarzenia sercowo-naczyniowe modelowano na podstawie danych dotyczących trwania życia w Polsce w 2019 roku, publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (nowszych danych nie uwzględniono ze względu na pandemię koronawirusa COVID-19). Do rocznych prawdopodobieństw zgonu zależnych od wieku (AE Wnioskodawcy, Załącznik 19.8) dopasowano – oddzielnie dla populacji kobiet i mężczyzn – krzywe o rozkładzie Gomperta, w oparciu o które losowano następnie czas do zgonu dla każdego pacjenta w mikrosymulacji.

W zależności od wyboru modelowanej populacji, baza profili jest odpowiednio filtrowana. W każdym powtórzeniu mikrosymulacji losowany jest profil jednego pacjenta (jeden rekord), który następnie – celem zapewnienia identycznej charakterystyki populacji w porównywanych grupach – jest klonowany i przyporządkowany dla obu strategii leczenia (empagliflozyny i leczenia standardowego). Następnie, dla każdego z 10 możliwych zdarzeń klinicznych (powikłań cukrzycy i zgonu) określany jest – poprzez losowanie z odpowiednich rozkładów parametrycznych – czas wystąpienia zdarzenia. Pacjentowi zostaje przypisane to zdarzenie, którego czas do wystąpienia był najkrótszy spośród wszystkich możliwych zdarzeń. Obserwacja pacjenta w modelu przesuwa się następnie do momentu wystąpienia nowego zdarzenia, tj. wydłuża (względem poprzedniego kroku) o czas do przewidywanego wystąpienia tego epizodu. Jeśli obserwowane zdarzenie jest śmiertelne (lub – w przypadku założenia horyzontu innego niż dożywotni – osiągnięto maksymalny horyzont analizy), dotychczas uzyskane u pacjenta koszty, wyniki kliniczne i efekty zdrowotne są zliczane i zapisywane, a model przenosi się do kolejnej próby mikrosymulacji (kolejnego losowanego rekordu/pacjenta).

Symulacje we wszystkich analizach (poza probabilistyczną analizą wrażliwości) przeprowadzono dla 5 000 pacjentów (rekordów) ze zwracaniem, co oznacza, że każdy profil pacjenta mógł być użyty wielokrotnie w ramach symulacji.

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

Rysunek 1. Schemat modelu ekonomicznego



Źródło: Aestimo, *Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – Analiza Ekonomiczna*, Kraków 2022, s. 48.



## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

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

**Tabela 21. Źródła danych dla kluczowych parametrów modelu ekonomicznego**

Grupa parametrów modelu	Źródło danych
Charakterystyka populacji	Badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i> (główna publikacja: <i>Zinman 2015</i> ), zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego ( <i>AKL Jardiance 2022</i> )
Czas do wystąpienia zdarzeń klinicznych (powikłania cukrzycy, śmiertelność z powodu powikłań)	Badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i> (główna publikacja: <i>Zinman 2015</i> ), zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego ( <i>AKL Jardiance 2022</i> )
Śmiertelność z przyczyn niezwiązanych z cukrzycą	Trwanie życia w Polsce (publikacja GUS)
Koszty empagliflozyny	Informacja otrzymana od Wnioskodawcy
Koszty powikłań cukrzycy	Oszacowanie kosztów w analizie ekonomicznej dla empagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 ( <i>AE Jardiance 2017</i> )
Użyteczności stanów zdrowia	Na podstawie przeglądu systematycznego publikowanych badań ( <i>AE Jardiance 2022</i> )
Dyskontowanie kosztów i wyników	Wytyczne AOTMiT 2016

Źródło: Aestimo, *Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym* – Analiza Ekonomiczna, Kraków 2022, s. 51–52.

**Tabela 22. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa**

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej
<b>Wyjściowa charakterystyka demograficzno-kliniczna</b>	
Wiek [lata]	63,0
Odsetek kobiet	27%
Odsetek chorych z BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	51%
Odsetek chorych z HbA1c $\geq 8,5\%$	30%
Region geograficzny: Afryka	4%
Region geograficzny: Azja	20%
Region geograficzny: Europa	41%
Region geograficzny: Ameryka Łacińska	15%
Region geograficzny: Ameryka Północna	20%
<b>Historia powikłań cukrzycy</b>	
BCV1 (historia udaru mózgu)	22%
BCV2 (historia zawału serca)	48%
BCV3 (pomostowanie aortalno-wieńcowe, CABG)	24%
BCV4 (wielonaczyniowa choroba wieńcowa, MCAD)	47%
BCV5 (jednonaczyniowa choroba wieńcowa, SVCAD)	11%
BCV6 (choroba naczyń obwodowych, PAD)	20%
eGFR od 60 do 90 (łagodne uszkodzenie nerek)	54%
eGFR <60 (umiarkowane/ciężkie uszkodzenie nerek)	25%
<b>Parametry modeli czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych</b>	
Zawał serca niezakończony zgonem	Model wykładniczy; parametry – <i>AE Jardiance 2022</i> , Tabela 63
Udar mózgu niezakończony zgonem	Model Weibulla; parametry – <i>AE Jardiance 2022</i> , Tabela 63
Niestabilna dławica piersiowa	Model wykładniczy; parametry – <i>AE Jardiance 2022</i> , Tabela 63
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	Model Weibulla; parametry – <i>AE Jardiance 2022</i> , Tabela 63
Przemijający napad niedokrwienności mózgu	Model wykładniczy; parametry – <i>AE Jardiance 2022</i> , Tabela 63
Rewaskularyzacja mięśnia sercowego	Model wykładniczy; parametry – <i>AE Jardiance 2022</i> , Tabela 63
Zgon sercowo-naczyniowy	Model Weibulla; parametry – <i>AE Jardiance 2022</i> , Tabela 63

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej
Progresja do makroalbuminurii	Model Gomperta; parametry – AE Jardiance 2022, Tabela 63
Uszkodzenie nerek	Model wykładniczy; parametry – AE Jardiance 2022, Tabela 63
Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej)	Model wykładniczy; parametry – AE Jardiance 2022, Tabela 63
<b>Skuteczność kliniczna EMPA – współczynnik regresji (=ln(HR)) w modelach czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych</b>	
Zawał serca niezakończony zgonem	-0,138
Udar mózgu niezakończony zgonem	0,256
Niestabilna dławica piersiowa	0,027
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	-0,370
Przemijający napad niedokrwienny mózgu	-0,156
Rewaskularyzacja mięśnia sercowego	-0,060
Zgon sercowo-naczyniowy	-0,363
Progresja do makroalbuminurii	-0,471
Uszkodzenie nerek	-0,472
Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej)	-0,509
<b>Umieralność z innych przyczyn (niż sercowo-naczyniowe)</b>	
Czas do zgonu z innych przyczyn	Model Gomperta; parametry: $\lambda = 0,00011, \gamma = 0,08239$ (mężczyźni) $\lambda = 0,00004, \gamma = 0,08709$ (kobiety)
<b>Użyteczności stanów zdrowia</b>	
Cukrzyca typu 2 bez powikłań	0,785
Zawał serca niezakończony zgonem	-0,047*
Udar mózgu niezakończony zgonem	-0,060*
Niestabilna dławica piersiowa	-0,047*
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	-0,050*
Przemijający napad niedokrwienny mózgu	-0,070*
Rewaskularyzacja mięśnia sercowego	-0,030*
Progresja do makroalbuminurii	-0,038*
Uszkodzenie nerek	-0,038*
Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej)	-0,038*
Obecność 2 powikłań	0,017*
Obecność 3 powikłań	0,042*
Obecność 4 powikłań	0,070*
Obecność $\geq 5$ powikłań	0,087*
<b>Koszt jednostkowy leków przeciwcukrzycowych</b>	
Koszt dzienny empagliflozyny (bez uwzględnienia RSS)	
Koszt dzienny empagliflozyny (z uwzględnieniem RSS)	
Koszt standardowej farmakoterapii przeciwcukrzycowej	0 (nie uwzględniono w analizie podstawowej)
<b>Koszty powikłań cukrzycy</b>	
Zawał serca niezakończony zgonem	13 965,73 zł (PPP); 14 085,74 zł (PPP+P)
Udar mózgu niezakończony zgonem	20 435,57 zł (PPP); 20 440,71 zł (PPP+P)
Niestabilna dławica piersiowa	970,84 zł (PPP); 999,30 zł (PPP+P)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	6 592,50 zł (PPP); 6 596,51 zł (PPP+P)
Przemijający napad niedokrwienny mózgu	3 561,12 zł (PPP); 3 561,12 zł (PPP+P)
Rewaskularyzacja mięśnia sercowego	9 093,29 zł (PPP); 9 093,29 zł (PPP+P)
Zgon sercowo-naczyniowy	5 710,89 zł (PPP); 5 710,89 zł (PPP+P)
Progresja do makroalbuminurii	0 zł (PPP); 0 zł (PPP+P)
Uszkodzenie nerek	2 549,58 zł (PPP); 2 549,58 zł (PPP+P)
Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej)	Rok 1: 91 630,22 zł, Kolejne lata: 91 630,22 zł (PPP); Rok 1: 88 440,50 zł, Kolejne lata: 88 440,50 zł (PPP+P)

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej
<b>Dyskontowanie</b>	
Roczna stopa dyskontowania kosztów	5,0%
Roczna stopa dyskontowania wyników	3,5%
<b>Horyzont czasowy</b>	
Horyzont czasowy	dożywotni
<b>Mikrosymulacja</b>	
Liczba prób symulacji (pacjentów)	5 000

\*Zmiana użyteczności (ujemne wartości oznaczają redukcję, a wartości dodatnie – przyrost użyteczności względem wartości wyjściowej).

Źródło: Aestimo, *Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym* – Analiza Ekonomiczna, Kraków 2022, s. 84–86.

### Populacja docelowa

W modelu symulowano indywidualne profile pacjentów z badania *EMPA-REG OUTCOME*. W analizie podstawowej, opartej na populacji całkowitej badania (ITT), w każdej próbie symulacji losowano jeden profil (rekord) z bazy n=7 020 pacjentów. Losowanie przeprowadzono ze zwracaniem, co oznacza, że każdy profil pacjenta mógł być użyty wielokrotnie w ramach symulacji.

W celu zbadania wpływu charakterystyki wyjściowej na wyniki analizy, w analizie wrażliwości testowano subpopulacje chorych po zawale serca oraz po udarze mózgu.

### Skuteczność kliniczna

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

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne scenariusze skuteczności empagliflozyny w zakresie powikłań sercowo-naczyniowych oraz powikłań mikroangiopatii – z uwzględnieniem wariantów minimalnej i maksymalnej skuteczności, w oparciu o przedziały ufności dla podstawowych oszacowań, oraz wariantu uwzględniającego wpływ EMPA jedynie na zdarzenia, dla których wykazano istotny efekt EMPA na 5% poziomie istotności.

Szczegółowe statystyki dla parametrów skuteczności empagliflozyny w modelu przedstawiono w Tabeli 22, natomiast wartości współczynników regresji dla empagliflozyny w omawianych wariantach AW w Tabeli 25.

### Uwzględnione koszty

Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone w związku z leczeniem cukrzycy typu 2. W analizie podstawowej uwzględniono jedynie koszty empagliflozyny oraz leczenia powikłań cukrzycy.

#### Koszty leków

Koszt jednostkowy opakowania leku Jardiance oszacowano na podstawie danych Wnioskodawcy. Zakładane w analizie, zgodne z wnioskiem refundacyjnym, warunki finansowania empagliflozyny ze środków publicznych w poszerzeniu wskazania leczenia cukrzycy typu 2 pokrywają się z aktualnymi warunkami finansowania.

**Tabela 23. Koszt jednostkowy Jardiance, 28 tabl. a 10 mg przyjęty w analizie**

Nazwa produktu leczniczego	RSS	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Jardiance	Bez RSS	██████████	██████████
	Z RSS	██████████	██████████

Źródło: Aestimo, *Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym* – Analiza Ekonomiczna, Kraków 2022, s. 77.

W analizie założono, że chory będzie otrzymywał dawkę równą 10 mg empagliflozyny dziennie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, zalecaną dawką początkową z ChPL Jardiance oraz z brakiem obserwowanego efektu dawki w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych – wartości względnego hazardu zgonu, zdarzeń sercowo-naczyniowych, wyników związanych z niewydolnością serca i nefropatii były zbliżone u chorych przyjmujących empagliflozyną w dawce 10 i 25 mg dziennie.

W wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dzienny koszt terapii empagliflozyną wynosi ██████████ z perspektywy płatnika oraz ██████████ z perspektywy wspólnej. W przypadku uwzględniania instrumentu dzielenia ryzyka, dzienny koszt leczenia empagliflozyną ██████████ z perspektywy płatnika oraz ██████████ z perspektywy wspólnej.

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant z założeniem dziennej dawki empagliflozyny na poziomie DDD określonej przez WHO (17,5 mg), jednak Wnioskodawca uznał ten wariant za mało realistyczny.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano dwa warianty kosztów innych leków hipoglikemizujących, uwzględniając:

- wszystkie grupy leków przeciwcukrzycowych stosowanych w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*, bez względu na ich status refundacyjny w Polsce (Wariant 1):
  - metformina;
  - pochodna sulfonilomocznika;
  - tiazolidynedion (glitazon);
  - agonista PPAR-γ (akarboza);
  - glinid;
  - inhibitor DPP-4;
  - agonista GLP-1;
  - insulina;
- wyłącznie refundowane w Polsce leki stosowane w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* (Wariant 2):
  - metformina;
  - pochodna sulfonilomocznika;
  - agonista PPAR-γ (akarboza);
  - agonista GLP-1;
  - insulina.

Wyceny jednostkowe leków objętych refundacją oparto na aktualnym obwieszczeniu Ministerstwa Zdrowia<sup>24</sup>. Dzienny koszt z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta oszacowano na ██████████ (STD) i ██████████ (EMPA) w wariantcie z uwzględnieniem kosztu leków refundowanych i nier refundowanych, oraz ██████████ (STD) i ██████████ (EMPA) w wariantcie z uwzględnieniem wyłącznie leków refundowanych. Z perspektywy płatnika publicznego, koszty w obu wariantach są jednakowe i wynoszą ██████████ (STD) i ██████████ (EMPA).

W analizie nie uwzględniano kosztów innych (poza hipoglikemizującymi) leków stosowanych w przebiegu leczenia cukrzycy, w szczególności farmakoterapii choroby sercowo-naczyniowej (leków hipotensyjnych, hipoglikemizujących i przeciwzakrzepowych).

<sup>24</sup> 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.

### Koszty powikłań cukrzycy

W modelu uwzględniono koszty zdarzeń klinicznych ocenianych w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*.

Oszacowanie kosztów powikłań cukrzycy przeprowadzono w oparciu o te same dane źródłowe, które zostały wykorzystane w poprzedniej AE Wnioskodawcy dla leku Jardiance w 2017 r.<sup>25</sup>, skorygowane o wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w kategorii „zdrowie” do roku 2021 oraz z aktualizacją wycen grup JGP.

Na oszacowanie kosztów powikłań w modelu składały się koszty leczenia epizodu, ponoszone w chwili jego wystąpienia oraz opcjonalnie długookresowe koszty naliczane w kolejnych latach po wystąpieniu zdarzenia.

W analizie podstawowej, tak samo jak w AE z 2017 r., przyjęto wartości uśrednione spośród oszacowań dla poszczególnych zdarzeń (Tabela 22).

W analizie wrażliwości testowano natomiast warianty, w których przyjęto minimalne (maksymalne) wartości kosztów poszczególnych powikłań z wykorzystanych źródeł. Wyniki oszacowań przedstawiono w Tabela 25.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono koszty leczenia następujących zdarzeń poza rokiem wystąpienia epizodu: zawał serca, udar mózgu, niestabilna dławica piersiowa oraz niewydolność serca. Wyniki podsumowano w Tabela 25.

### **Użyteczności stanów zdrowia**

Wartości użyteczności zostały wyznaczone w oparciu o niezależny przegląd systematyczny badań użyteczności stanów zdrowia w cukrzycy przeprowadzony w ramach w AE Wnioskodawcy dla leku Jardiance w 2017 r.

Uwzględniono badania, w których użyteczności oceniano z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D. W analizie podstawowej wykorzystano zestaw użyteczności z badania *Sullivan 2016*. Użyteczność wyjściową zaczerpnięto z badania *Clarke 2002* (wartość EQ-5D u chorych bez powikłań). Źródło to jest standardowo wykorzystywane w modelach ekonomicznych w cukrzycy dla stanu cukrzycy bez powikłań (tj. wartości bazowej, o którą pomniejszana jest użyteczność po wystąpieniu powikłań w modelu); w szczególności, przyjęta wartość jest rekomendowana do stosowania w analizach farmakoekonomicznych w cukrzycy przez autorów zidentyfikowanego przeglądu systematycznego użyteczności *Beaudet 2014*.

Podstawowe użyteczności zestawiono w Tabela 22.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano trzy alternatywne scenariusze użyteczności związanych z powikłaniami cukrzycy. W dwóch wariantach skrajnych testowano minimalne oraz maksymalne wartości utraty użyteczności, przyjęte na poziomie odpowiednio górnych i dolnych granic 95% CI dla zmiany użyteczności związanej z poszczególnymi zdarzeniami w modelu *Sullivan 2016*.

Dodatkowo testowano zestaw użyteczności pochodzący z zewnętrznego źródła danych. W wyniku wyszukiwania użyteczności odnaleziono przegląd systematyczny *Beaudet 2014*, mający na celu zidentyfikowanie analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów w jakich może znaleźć się pacjent z cukrzycą typu 2.

W trzecim scenariuszu analizy wrażliwości za użyteczność stanu wyjściowego przyjęto wartość wyznaczoną na podstawie badania *Golicki 2015*, przeprowadzonego w polskiej próbie chorych na cukrzycę typu 2 (n=274). W badaniu *Golicki 2015* podano wartość indeksu EQ-5D w podziale na grupy wiekowe. Na potrzeby modelu obliczono średnią użyteczność ważoną odsetkami chorych w poszczególnych grupach wiekowych.

Wartości użyteczności wykorzystane w analizie wrażliwości przedstawiono w Tabela 25.

### **Dyskontowanie**

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

<sup>25</sup> Aestimo, *Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny, z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego* – Analiza Ekonomiczna, Kraków 2017.

**Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości**Deterministyczna analiza wrażliwości

W tabeli poniżej podsumowano testowane w ramach AW warianty.

**Tabela 24. Lista wariantów deterministycznej analizy wrażliwości**

Kategoria parametrów modelu	LP	Wariant analizy wrażliwości
Globalne	1	brak dyskontowania
	2	horyzont czasowy: 10 lat
Instrument dzielenia ryzyka (RSS)	3	
	4	
Skuteczność kliniczna EMPA	5	minimalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń CV
	6	maksymalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń CV
	7	minimalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń mikronaczyniowych
	8	maksymalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń mikronaczyniowych
	9	skuteczność EMPA z uwzględnieniem punktów istotnych statystycznie
Użyteczności	10	minimalna utrata użyteczności dla powikłań
	11	maksymalna utrata użyteczności dla powikłań
	12	alternatywny zestaw użyteczności ( <i>Beaudet 2014</i> )
	13	użyteczność bazowa z populacji polskiej ( <i>Golicki 2015</i> )
Koszty i zużycia zasobów	14	minimalne koszty powikłań
	15	maksymalne koszty powikłań
	16	uwzględnienie kosztów powikłań w kolejnych latach
	17	uwzględnienie kosztów innych leków przeciwcukrzycowych (wszystkie)
	18	uwzględnienie kosztów innych leków przeciwcukrzycowych (refundowane)
	19	dawka EMPA zgodna z DDD
Charakterystyka początkowa pacjentów	20	kohorta – chorzy po zawale serca
	21	kohorta – chorzy po udarze mózgu
Warunki refundacji leku Jardiance	22	

Źródło: Aestimo, *Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym* – Analiza Ekonomiczna, Kraków 2022, s. 90.

W tabeli poniżej przedstawiono zakresy zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej i ich uzasadnienie.

**Tabela 25. Jednokierunkowa analiza wrażliwości – testowane założenia**

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Roczna stopa dyskontowa	koszty – 5%; efekty – 3,5%	koszty – 0%; efekty – 0%	Zakres zmienności przyjęty zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016
Horyzont analizy	Dożywotni	10 lat	Rozważenie pośredniego horyzontu czasowego miało na celu zbadanie, w jakim stopniu wyniki analizy zależą od modelowania odległych powikłań cukrzycy – założenie arbitralne.
Instrument dzielenia ryzyka (RSS)			

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych	Współczynniki regresji dla EMPA: Zawał serca: -0,138 Udar mózgu: 0,256 Niestabilna dławica piersiowa: 0,027 Niewydolność serca: -0,370 Przemijający napad niedokrwienności mózgu: -0,156 Rewaskularyzacja: -0,060 Zgon sercowo-naczyniowy: -0,363	Minimalna skuteczność; współczynniki regresji dla EMPA: Zawał serca: 0,085 Udar mózgu: 0,556 Niestabilna dławica piersiowa: 0,322 Niewydolność serca: -0,102 Przemijający napad niedokrwienności mózgu: 0,360 Rewaskularyzacja: 0,121 Zgon sercowo-naczyniowy: -0,134	W oparciu o przedziały ufności dla podstawowych oszacowań (górną granicę 95% CI dla współczynników regresji z modeli parametrycznych dopasowanych do indywidualnych danych pacjentów z badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> )
		Maksymalna skuteczność; współczynniki regresji dla EMPA: Zawał serca: -0,361 Udar mózgu: -0,045 Niestabilna dławica piersiowa: -0,269 Niewydolność serca: -0,638 Przemijający napad niedokrwienności mózgu: -0,672 Rewaskularyzacja: -0,242 Zgon sercowo-naczyniowy: -0,591	W oparciu o przedziały ufności dla podstawowych oszacowań (dolną granicę 95% CI dla współczynników regresji z modeli parametrycznych dopasowanych do indywidualnych danych pacjentów z badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> )
Skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń m. kronaczyniowych	Współczynniki regresji dla EMPA: Makroalbuminuria: -0,471 Uszkodzenie nerek: -0,472 Niewydolność nerek: -0,509	Minimalna skuteczność; współczynniki regresji dla EMPA: Makroalbuminuria: -0,330 Uszkodzenie nerek: -0,126 Niewydolność nerek: -0,268	W oparciu o przedziały ufności dla podstawowych oszacowań (górną granicę 95% CI dla współczynników regresji z modeli parametrycznych dopasowanych do indywidualnych danych pacjentów z badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> )
		Maksymalna skuteczność; współczynniki regresji dla EMPA: Makroalbuminuria: -0,613 Uszkodzenie nerek: -0,818 Niewydolność nerek: -1,285	W oparciu o przedziały ufności dla podstawowych oszacowań (dolną granicę 95% CI dla współczynników regresji z modeli parametrycznych dopasowanych do indywidualnych danych pacjentów z badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> )
Skuteczność EMPA	Z uwzględnieniem wpływu EMPA na wszystkie zdarzenia kliniczne	Z uwzględnieniem wpływu EMPA jedynie na zdarzenia, dla których wykazano istotny efekt EMPA na 5% poziomie istotności Współczynniki regresji dla EMPA: Niewydolność serca: -0,370 Zgon sercowo-naczyniowy: -0,363 Makroalbuminuria: -0,613 Uszkodzenie nerek: -0,818 Współczynniki regresji dla pozostałych zdarzeń = 0 (brak wpływu EMPA na czas do wystąpienia zdarzenia)	Konserwatywny wariant z uwzględnieniem wpływu EMPA jedynie na zdarzenia, dla których wykazano istotny efekt EMPA na 5% poziomie istotności (zgodnie z modelowaniem parametrycznym czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych, w oparciu o indywidualne dane pacjentów z badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> )
Utrata użyteczności związana z powikłaniami cukrzycy	Zawał serca: -0,047 Udar mózgu: -0,060 Niestabilna dławica piersiowa: -0,047 Niewydolność serca: -0,050 Przemijający napad niedokrwienności mózgu: -0,070 Rewaskularyzacja: -0,030 Makroalbuminuria: -0,038 Uszkodzenie nerek: -0,038 Niewydolność nerek: -0,038	Minimalna utrata użyteczności: Zawał serca: -0,036 Udar mózgu: -0,046 Niestabilna dławica piersiowa: -0,036 Niewydolność serca: -0,036 Przemijający napad niedokrwienności mózgu: -0,008 Rewaskularyzacja: -0,030 Makroalbuminuria: -0,016 Uszkodzenie nerek: -0,016 Niewydolność nerek: -0,016 Obecność 2 powikłań: 0,029 Obecność 3 powikłań: 0,064 Obecność 4 powikłań: 0,104 Obecność ≥5 powikłań: 0,130	W oparciu o przedziały ufności dla podstawowych oszacowań (górną granicę 95% CI; <i>Sullivan 2016</i> )

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności	
	<p>Obecność 2 powikłań: 0,017</p> <p>Obecność 3 powikłań: 0,042</p> <p>Obecność 4 powikłań: 0,070</p> <p>Obecność ≥5 powikłań: 0,087</p>	<p>Maksymalna utrata użyteczności:</p> <p>Zawał serca: -0,057</p> <p>Udar mózgu: -0,074</p> <p>Niestabilna dławica piersiowa: -0,0457</p> <p>Niewydolność serca: -0,064</p> <p>Przemijający napad niedokrwienności mózgu: -0,131</p> <p>Rewaskularyzacja: -0,030</p> <p>Makroalbuminuria: -0,059</p> <p>Uszkodzenie nerek: -0,059</p> <p>Niewydolność nerek: -0,059</p> <p>Obecność 2 powikłań: 0,004</p> <p>Obecność 3 powikłań: 0,019</p> <p>Obecność 4 powikłań: 0,037</p> <p>Obecność ≥5 powikłań: 0,044</p>	<p>W oparciu o przedziały ufności dla podstawowych oszacowań (dolna granica 95% CI; <i>Sullivan 2016</i>)</p>	
		<p>Alternatywny zestaw użyteczności, rekomendowany w publikowanym PS (<i>Beaudet 2014</i>):</p> <p>Zawał serca: -0,055</p> <p>Udar mózgu: -0,164</p> <p>Niestabilna dławica piersiowa: -0,090</p> <p>Niewydolność serca: -0,108</p> <p>Makroalbuminuria: -0,048</p> <p>Uszkodzenie nerek: -0,048</p> <p>Niewydolność nerek: -0,184</p> <p>Utratę użyteczności dla pozostałych zdarzeń (nieujętych w przeglądzie <i>Beaudet 2014</i>) przyjęto jak w analizie podstawowej</p>	<p>Zakres zmienności w oparciu o publikowany przegląd użyteczności (<i>Beaudet 2014</i>)</p>	
Użyteczność bazowa	0,785	0,792	Alternatywne źródło danych, pochodzące z populacji polskich pacjentów z T2DM (na podst. <i>Golicki 2015</i> )	
Koszty powikłań cukrzycy	<p>Zawał serca niezakończony zgonem: 13 965,73 zł (PPP); 14 085,74 zł (PPP+P)</p> <p>Udar mózgu niezakończony zgonem: 20 435,57 zł (PPP); 20 440,71 zł (PPP+P)</p> <p>Niestabilna dławica piersiowa: 970,84 zł (PPP); 999,30 zł (PPP+P)</p> <p>Hospitalizacja z powodu niewydolności serca: 6 592,50 zł (PPP); 6 596,51 zł (PPP+P)</p> <p>Przemijający napad niedokrwienności mózgu: 3 561,12 zł (PPP); 3 561,12 zł (PPP+P)</p> <p>Rewaskularyzacja mięśnia sercowego: 9 093,29 zł (PPP); 9 093,29 zł (PPP+P)</p> <p>Zgon sercowo-naczyniowy: 5 710,89 zł (PPP); 5 710,89 zł (PPP+P)</p> <p>Uszkodzenie nerek: 2 549,58 zł (PPP); 2 549,58 zł (PPP+P)</p> <p>Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej):</p>	<p>Oszacowanie minimalne:</p> <p>Zawał serca niezakończony zgonem: 11 765,66 zł (PPP); 11 765,66 zł (PPP+P)</p> <p>Udar mózgu niezakończony zgonem: 14 848,59 zł (PPP); 14 866,61 zł (PPP+P)</p> <p>Niestabilna dławica piersiowa: 957,10 zł (PPP); 984,57 zł (PPP+P)</p> <p>Hospitalizacja z powodu niewydolności serca: 4 269,02 zł (PPP); 4 269,02 zł (PPP+P)</p> <p>Przemijający napad niedokrwienności mózgu: 2 219,21 zł (PPP); 2 219,21 zł (PPP+P)</p> <p>Rewaskularyzacja mięśnia sercowego: 5 535,05 zł (PPP); 5 535,05 zł (PPP+P)</p> <p>Zgon sercowo-naczyniowy: 2 794,07 zł (PPP); 2 794,07 zł (PPP+P)</p> <p>Uszkodzenie nerek: 1 274,79 zł (PPP); 1 274,79 zł (PPP+P)</p> <p>Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej): Rok 1: 65 298,86 zł, Kolejne lata: 63 116,88 zł (PPP); Rok 1: 65 298,86 zł, Kolejne lata: 63 116,88 zł (PPP+P)</p>	<p>Oszacowanie maksymalne:</p> <p>Zawał serca niezakończony zgonem: 15 578,63 zł (PPP); 15 578,63 zł (PPP+P)</p>	<p>Na podstawie danych źródłowych wykorzystanych w <i>AE Jardiance 2017</i> (uzasadnienie Rozdział 9.2)</p>



Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
	Rok 1: 91 630,22 zł, Kolejne lata: 88 440,50 zł (PPP); Rok 1: 91 630,22 zł, Kolejne lata: 88 440,50 zł (PPP+P)	Udar mózgu niezakończony zgonem: 35 520,29 zł (PPP); 35 520,29 zł (PPP+P) Niestabilna dławica piersiowa: 984,57 zł (PPP); 1 014,03 zł (PPP+P) Hospitalizacja z powodu niewydolności serca: 9 497,63 zł (PPP); 9 497,63 zł (PPP+P) Przemijający napad niedokrwienny mózgu: 4 194,59 zł (PPP); 4 194,59 zł (PPP+P) Rewaskularyzacja mięśnia sercowego: 12 651,54 zł (PPP); 12 651,54 zł (PPP+P) Zgon sercowo-naczyniowy: 11 612,61 zł (PPP); 11 612,61 zł (PPP+P) Uszkodzenie nerek: 3 824,37 zł (PPP); 3 824,37 zł (PPP+P) Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej): Rok 1: 110 788,39 zł, Kolejne lata: 106 910,35 zł (PPP); Rok 1: 110 788,39 zł, Kolejne lata: 106 910,35 zł (PPP+P)	
Odległe koszty powikłań	Nie uwzględniono (poza schyłkową niewydolnością nerek, która wymaga ciągłego i długotrwałego leczenia)	Uwzględniono dodatkowo dla następujących zdarzeń (koszt/rok): Zawał serca: 3 484,81 zł (PPP); 3 520,29 zł (PPP+P) Udar mózgu niezakończony zgonem: 6 206,81 zł (PPP); 6 211,94 zł (PPP+P) Niestabilna dławica piersiowa: 970,84 zł (PPP); 999,30 zł (PPP+P) Niewydolność serca 6 592,50 zł (PPP); 6 596,51 zł (PPP+P)	Na podstawie danych źródłowych wykorzystanych w AE Jardiance 2017 (uzasadnienie Rozdział 9.2)
Koszty innych (poza EMPA) leków przeciwcukrzycowych	Nie uwzględniono	Uwzględniono leki nier refundowane i refundowane (koszt dzienny): PPP+P: 4,60 zł (STD) 4,09 zł (EMPA+STD); PPP: 2,48 zł (STD) 2,24 zł (EMPA+STD) Uwzględniono wyłącznie leki refundowane (koszt dzienny): PPP+P: 3,29 zł (STD) 2,97 zł (EMPA+STD); PPP: 2,48 zł (STD) 2,24 zł (EMPA+STD)	Uzasadnienie przedstawiono w AE Jardiance 2022, Rozdział 9.1.2
Dawka empagliflozyny	10 mg/d	17,5 mg/d	Dawka na poziomie DDD dla empagliflozyny
Charakterystyka początkowa pacjentów	Populacja ITT badania EMPA-REG OUTCOME	Kohorta chorych po zawale serca Kohorta chorych po udarze mózgu	Analiza w podgrupach miała na celu zbadanie, w jakim stopniu wyniki CUA zależą od charakterystyki kliniczno-demograficznej chorych
Warunki refundacji leku Jardiance			

Źródło: Aestimo, Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – Analiza Ekonomiczna, Kraków 2022, s. 90–95.

### Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości wymagała przeprowadzenia dwuwymiarowej symulacji Monte Carlo, w której pierwszy poziom stanowiła zmienność wyników indywidualnych pacjentów (niepewność pierwszego rzędu), a drugi – niepewność oszacowań parametrów modelu (niepewność drugiego rzędu). Oznacza to, że całkowita liczba powtórzeń modelu jest równa iloczynowi prób mikrosymulacji w pojedynczej analizie oraz powtórzeń analizy PSA. Analizę przeprowadzono z użyciem 500 powtórzeń PSA dla 500 pacjentów (profilów).

W ramach PSA uwzględniono niepewność oszacowania tylko tych parametrów modelu, które nie podlegały zmienności na poziomie indywidualnej symulacji (pacjenta).

Zestawienie założonych rozkładów dla poszczególnych parametrów modelu zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 26. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństwa dla parametrów modelu ekonomicznego w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA)**

Parametr	Wartość w analizie deterministycznej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu	Sposób wyznaczenia parametrów rozkładu
<b>Współczynniki regresji w modelach czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych</b>				
<b>Parametry regresji modeli czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych</b>	<i>AE Jardiance 2022</i> , Rozdział 19.5	Normalny wielowymiarowy (dla współczynników regresji)	Współczynniki regresji przedstawiono w <i>AE Jardiance 2022</i> , Rozdział 19.5, a macierze kowariancji współczynników regresji – Rozdział 19.6	Na podstawie modelu regresji w analizie przeżycia
<b>Koszty</b>				
<b>Zawał serca niezakończony zgonem</b>	13 965,73 zł (PPP); 14 085,74 zł (PPP+P)	Gamma	a = 120,1, b = 116,2 (PPP) a = 117,2, b = 120,2 (PPP+P)	PPP: W oparciu o średnią (13965,73) i błąd standardowy (1274,14), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach PPP+P: W oparciu o średnią (14085,74) i błąd standardowy (1301,29), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach
<b>Udar mózgu niezakończony zgonem</b>	20 435,57 zł (PPP); 20 440,71 zł (PPP+P)	Gamma	a = 10,9, b = 1881,8 (PPP) a = 10,9, b = 1880,7 (PPP+P)	PPP: W oparciu o średnią (20435,57) i błąd standardowy (6201,25), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach PPP+P: W oparciu o średnią (20440,71) i błąd standardowy (6200,22), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach
<b>Niestabilna dławica piersiowa</b>	970,84 zł (PPP); 999,30 zł (PPP+P)	Gamma	a = 2496,5, b = 0,4 (PPP) a = 2302,1, b = 0,4 (PPP+P)	PPP: W oparciu o średnią (970,84) i błąd standardowy (19,43), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach PPP+P: W oparciu o średnią (999,30) i błąd standardowy (20,83), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach
<b>Hospitalizacja z powodu niewydolności serca</b>	6 592,50 zł (PPP); 6 596,51 zł (PPP+P)	Gamma	a = 9,1, b = 721,8 (PPP) a = 9,1, b = 723,8 (PPP+P)	PPP: W oparciu o średnią (6592,50) i błąd standardowy (2181,41), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach PPP+P: W oparciu o średnią (6596,51) i błąd standardowy

Parametr	Wartość w analizie deterministycznej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu	Sposób wyznaczenia parametrów rozkładu
				(2185,11), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach
<b>Przemijający napad niedokrwienny mózgu</b>	3 561,12 zł (PPP); 3 561,12 zł (PPP+P)	Gamma	a = 6,5, b = 547,9 (PPP) a = 6,5, b = 547,9 (PPP+P)	PPP: W oparciu o średnią (3561,12) i błąd standardowy (1396,80), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach PPP+P: W oparciu o średnią (3561,12) i błąd standardowy (1396,80), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach
<b>Rewaskularyzacja mięśnia sercowego</b>	9 093,29 zł (PPP); 9 093,29 zł (PPP+P)	Gamma	a = 3,3, b = 2784,7 (PPP) a = 3,3, b = 2784,7 (PPP+P)	PPP: W oparciu o średnią (9093,29) i błąd standardowy (5032,12), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach PPP+P: W oparciu o średnią (9093,29) i błąd standardowy (5032,12), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach
<b>Zgon sercowo-naczyniowy</b>	5 710,89 zł (PPP); 5 710,89 zł (PPP+P)	Gamma	a = 3,0, b = 1874,9 (PPP) a = 3,0, b = 1874,9 (PPP+P)	PPP: W oparciu o średnią (5710,89) i błąd standardowy (3272,23), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach PPP+P: W oparciu o średnią (5710,89) i błąd standardowy (3272,23), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach
<b>Uszkodzenie nerek</b>	2 549,58 zł (PPP); 2 549,58 zł (PPP+P)	Gamma	a = 4,0, b = 637,4 (PPP) a = 4,0, b = 637,4 (PPP+P)	PPP: W oparciu o średnią (2549,58) i błąd standardowy (1274,79), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach PPP+P: W oparciu o średnią (2549,58) i błąd standardowy (1274,79), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach
<b>Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej) – Rok 1</b>	91 630,22 zł (PPP); 91 630,22 zł (PPP+P)	Gamma	a = 63,7, b = 1439,2 (PPP) a = 63,7, b = 1439,2 (PPP+P)	PPP: W oparciu o średnią (91630,22) i błąd standardowy (11483,68), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach PPP+P: W oparciu o średnią (91630,22) i błąd standardowy (11483,68), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach
<b>Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej) – kolejne lata</b>	88 440,50 zł (PPP); 88 440,50 zł (PPP+P)	Gamma	a = 62,3, b = 1420,1 (PPP) a = 62,3, b = 1420,1 (PPP+P)	PPP: W oparciu o średnią (88440,50) i błąd standardowy (11206,91), obliczony jako SD z oszacowań średnich

Parametr	Wartość w analizie deterministycznej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu	Sposób wyznaczenia parametrów rozkładu
				kosztów w odnalezionych publikacjach PPP+P: W oparciu o średnią (88440,50) i błąd standardowy (11206,91), obliczony jako SD z oszacowań średnich kosztów w odnalezionych publikacjach
<b>Użyteczności</b>				
<b>Cukrzyca typu 2 bez powikłań</b>	0,785	Beta	a = 46,3, b = 12,7	W oparciu o średnią = 0,785 i błąd standardowy = 0,053, obliczony na podstawie 95% CI = (0,681; 0,889)
<b>Zawał serca niezakończony zgonem</b>	-0,047	Beta	a = 73,3, b = 1486,4	W oparciu o średnią = -0,047 i błąd standardowy = 0,005, obliczony na podstawie 95% CI = (-0,057; -0,036)
<b>Udar mózgu niezakończony zgonem</b>	-0,060	Beta	a = 66,3, b = 1038,2	W oparciu o średnią = -0,060 i błąd standardowy = 0,007, obliczony na podstawie 95% CI = (-0,074; -0,046)
<b>Niestabilna dławica piersiowa</b>	-0,047	Beta	a = 73,3, b = 1486,4	W oparciu o średnią = -0,047 i błąd standardowy = 0,005, obliczony na podstawie 95% CI = (-0,057; -0,036)
<b>Hospitalizacja z powodu niewydolności serca</b>	-0,050	Beta	a = 46,5, b = 883,5	W oparciu o średnią = -0,050 i błąd standardowy = 0,007, obliczony na podstawie 95% CI = (-0,064; -0,036)
<b>Przemijający napad niedokrwienny mózgu</b>	-0,070	Beta	a = 4,6, b = 60,6	W oparciu o średnią = -0,070 i błąd standardowy = 0,031, obliczony na podstawie 95% CI = (-0,131; -0,008)
<b>Progresja do makroalbuminurii</b>	-0,038	Beta	a = 11,5, b = 291,3	W oparciu o średnią = -0,038 i błąd standardowy = 0,011, obliczony na podstawie 95% CI = (-0,059; -0,016)
<b>Uszkodzenie nerek</b>	-0,038	Beta	a = 11,5, b = 291,3	W oparciu o średnią = -0,038 i błąd standardowy = 0,011, obliczony na podstawie 95% CI = (-0,059; -0,016)
<b>Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej)</b>	-0,038	Beta	a = 11,5, b = 291,3	W oparciu o średnią = -0,038 i błąd standardowy = 0,011, obliczony na podstawie 95% CI = (-0,059; -0,016)
<b>Obecność 2 powikłań</b>	0,017	Beta	a = 7,0, b = 402,9	W oparciu o średnią = 0,017 i błąd standardowy = 0,006, obliczony na podstawie 95% CI = (0,004; 0,029)
<b>Obecność 3 powikłań</b>	0,042	Beta	a = 12,8, b = 291,5	W oparciu o średnią = 0,042 i błąd standardowy = 0,011, obliczony na podstawie 95% CI = (0,019; 0,064)
<b>Obecność 4 powikłań</b>	0,070	Beta	a = 15,5, b = 206,3	W oparciu o średnią = 0,070 i błąd standardowy = 0,017, obliczony na podstawie 95% CI = (0,037; 0,104)
<b>Obecność ≥5 powikłań</b>	0,087	Beta	a = 14,3, b = 149,8	W oparciu o średnią = 0,087 i błąd standardowy = 0,022, obliczony na podstawie 95% CI = (0,044; 0,130)

Źródło: Aestimo, *Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym* – Analiza Ekonomiczna, Kraków 2022, s. 98–101.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego (PPP)		Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)	
	EMPA + STD	STD	EMPA + STD	STD
<b>Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu bez RSS/z RSS</b>				
Koszty leków przeciwcukrzycowych = koszty Jardiance (bez uwzględnienia RSS) [zł]	13 272	0	19 431	0
Koszty leków przeciwcukrzycowych = koszty Jardiance (z uwzględnieniem RSS) [zł]		0		0
Koszty powikłań cukrzycy [zł]	20 486	24 945	20 510	24 971
Łączne koszty leczenia (bez uwzględnienia RSS) [zł]	33 758	24 945	39 941	24 971
Łączne koszty leczenia (z uwzględnieniem RSS) [zł]				
Koszt inkrementalny (bez uwzględnienia RSS) [zł]	8 812		14 970	
Koszt inkrementalny (z uwzględnieniem RSS) [zł]				
<b>Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu</b>				
Czas całkowitego przeżycia, dyskontowany [LY]	9,758	8,686	9,758	8,686
Lata życia skorygowane o jakość, dyskontowane [QALY]	7,354	6,544	7,354	6,544
Efekt inkrementalny [LYG]	1,072		1,072	
Efekt inkrementalny [QALYG]	0,811		0,811	
<b>Wyniki analizy podstawowej bez RSS/z RSS</b>				
<b>ICER (bez uwzględnienia RSS) [zł/LYG]</b>	<b>8 217</b>		<b>13 959</b>	
<b>ICER (z uwzględnieniem RSS) [zł/LYG]</b>				
<b>ICUR (bez uwzględnienia RSS) [zł/QALYG]</b>	<b>10 871</b>		<b>18 468</b>	
<b>ICUR (z uwzględnieniem RSS) [zł/QALYG]</b>				

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Aestimo, *Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – Analiza Ekonomiczna*, Kraków 2022, s. 110–112, 117–121.

Inkrementalny koszt wynikający z dodania empagliflozyny do standardowego leczenia cukrzycy jest częściowo rekompensowany przez oszczędności kosztów leczenia powikłań. Pomimo dłuższego przeżycia chorych w ramieniu empagliflozyny, koszty leczenia zdarzeń klinicznych są niższe.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Jardiance wraz z STD w miejsce samego STD jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania EMPA + STD vs. STD wyniósł 10 871 zł/QALY z perspektywy NFZ i 18 468 zł/QALY z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta, bez uwzględnienia proponowanego RSS. Uwzględniając RSS oszacowany ICUR [redacted] i wynosi odpowiednio [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (166 758 zł/QALY).

## 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Maksymalna cena zbytu netto Jardiance, przy której oceniana strategia pozostaje kosztowo-efektywna przy aktualnym progu opłacalności (166 758 zł/QALY), wynosi 1 065,62 zł (bez RSS) i [REDACTED] (z RSS) w analizie z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. Ponieważ jako podstawę grupy limitowej przyjęto [REDACTED], ceny progowe z punktu widzenia perspektywy płatnika publicznego [REDACTED]

Wyniki analizy progowej przedstawia Tabela 28.

**Tabela 28. Wyniki analizy progowej dla opakowania Jardiance 28 tab. a 10 mg w analizie kosztów-użyteczności (CUA) – analiza podstawowa**

Wariant	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna <sup>1</sup>	Koszt refundacji dla NFZ	Dopłata świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
Proponowane warunki refundacji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Perspektywa płatnika publicznego<sup>2</sup></b>							
Wariant bez uwzględnienia RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant z uwzględnieniem RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Perspektywa wspólna</b>							
Wariant bez uwzględnienia RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant z uwzględnieniem RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

<sup>1</sup> Uwzględniająca podatek VAT (5%), marżę hurtową (8%) oraz marżę detaliczną (zgodną z algorytmem przedstawionym w Ustawa 2011).

Źródło: Aestimo, Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – Analiza Ekonomiczna, Kraków 2022, s. 122.

W opinii analityków Agencji **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości leku nad aktualnie refundowanymi komparatorami, tj. schematem przynajmniej dwulekowym, np. połączenie metforminy z pochodną sulfonylomocznika (lub dodatkowo z insuliną) – Wnioskodawca przedstawił jedynie badanie RCT porównujące stosowanie empagliflozyny oraz placebo.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, która składała się z:

- jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości;
- probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA).

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zgodnie z założeniami w Tabeli 24 oraz Tabeli 25, natomiast PSA zgodnie z parametrami modelu przedstawionymi w Tabeli 26.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P), z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych terapii z udziałem empagliflozyny;
- efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego terapii z udziałem empagliflozyny;
- inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności strategii z udziałem empagliflozyny;
- ceny efektywnej netto produktu Jardiance, przy której koszt zyskania 1 QALY osiąga wartość progową (166 758 zł).

**Tabela 29. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, bez uwzględnienia RSS**

Wariant	Koszty – EMPA+STD [zł]	Koszty – STD [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – EMPA+STD [QALY]	Efekty – STD [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Jardiance [zł] *
P	33 758	24 945	8 812	7,354	6,544	0,811	10 871	–	nie istnieje
1	57 491	43 436	14 055	9,792	8,417	1,375	10 221	-6,0%	nie istnieje
2	21 085	14 292	6 794	5,346	5,091	0,256	26 550	144,2%	nie istnieje
3	33 758	24 945	8 812	7,354	6,544	0,811	10 871	<1%	nie istnieje
4	33 758	24 945	8 812	7,354	6,544	0,811	10 871	<1%	nie istnieje
5	33 816	24 945	8 871	6,858	6,544	0,315	28 201	159,4%	nie istnieje
6	33 412	24 945	8 466	7,788	6,544	1,245	6 802	-37,4%	nie istnieje
7	44 647	24 945	19 702	7,263	6,544	0,719	27 389	151,9%	nie istnieje
8	28 158	24 945	3 212	7,435	6,544	0,891	3 603	-66,9%	nie istnieje
9	40 128	24 945	15 183	7,334	6,544	0,790	19 215	76,8%	nie istnieje
10	33 758	24 945	8 812	7,550	6,725	0,825	10 684	-1,7%	nie istnieje
11	33 758	24 945	8 812	7,164	6,367	0,797	11 062	1,8%	nie istnieje
12	33 758	24 945	8 812	7,047	6,277	0,770	11 445	5,3%	nie istnieje
13	33 758	24 945	8 812	7,425	6,607	0,818	10 767	-1,0%	nie istnieje
14	30 013	20 600	9 413	7,354	6,544	0,811	11 612	6,8%	nie istnieje

Wariant	Koszty – EMPA+STD [zł]	Koszty – STD [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – EMPA+STD [QALY]	Efekty – STD [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Jardiance [zł] *
15	39 224	30 906	8 318	7,354	6,544	0,811	10 261	-5,6%	nie istnieje
16	69 654	56 517	13 137	7,354	6,544	0,811	16 206	49,1%	nie istnieje
17	40 903	32 077	8 826	7,354	6,544	0,811	10 888	<1%	nie istnieje
18	40 903	32 077	8 826	7,354	6,544	0,811	10 888	<1%	nie istnieje
19	43 712	24 945	18 767	7,354	6,544	0,811	23 151	113,0%	nie istnieje
20	32 095	22 904	9 191	7,325	6,522	0,802	11 454	5,4%	nie istnieje
21	32 143	22 932	9 212	7,266	6,470	0,796	11 576	6,5%	nie istnieje
22	34 101	24 945	9 156	7,354	6,544	0,811	11 294	3,9%	1 045,44

\*Cena zbytu netto za opakowanie Jardiance, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (166 758 zł/QALY).

Źródło: Aestimo, Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – Analiza Ekonomiczna, Kraków 2022, s. 133–134.

**Tabela 30. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, bez uwzględnienia RSS**

Wariant	Koszty – EMPA+STD [zł]	Koszty – STD [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – EMPA+STD [QALY]	Efekty – STD [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Jardiance [zł] *
P	39 941	24 971	14 970	7,354	6,544	0,811	18 468	–	1 065,62
1	66 734	43 472	23 262	9,792	8,417	1,375	16 916	-8,4%	1 201,94
2	25 722	14 312	11 410	5,346	5,091	0,256	44 592	141,5%	458,44
3	39 941	24 971	14 970	7,354	6,544	0,811	18 468	<1%	1 065,62
4	39 941	24 971	14 970	7,354	6,544	0,811	18 468	<1%	1 065,62
5	39 645	24 971	14 674	6,858	6,544	0,315	46 649	152,6%	446,38
6	39 899	24 971	14 929	7,788	6,544	1,245	11 994	-35,1%	1 554,49
7	50 771	24 971	25 800	7,263	6,544	0,719	35 867	94,2%	871,21
8	34 394	24 971	9 423	7,435	6,544	0,891	10 570	-42,8%	1 203,63
9	46 299	24 971	21 328	7,334	6,544	0,790	26 992	46,2%	992,18
10	39 941	24 971	14 970	7,550	6,725	0,825	18 149	-1,7%	1 083,95
11	39 941	24 971	14 970	7,164	6,367	0,797	18 792	1,8%	1 047,60
12	39 941	24 971	14 970	7,047	6,277	0,770	19 442	5,3%	1 013,24
13	39 941	24 971	14 970	7,425	6,607	0,818	18 292	-1,0%	1 075,67
14	36 177	20 604	15 572	7,354	6,544	0,811	19 210	4,0%	1 060,96
15	45 386	30 909	14 477	7,354	6,544	0,811	17 859	-3,3%	1 069,44
16	76 040	56 718	19 322	7,354	6,544	0,811	23 835	29,1%	1 031,97
17	53 010	38 209	14 801	7,354	6,544	0,811	18 258	-1,1%	1 066,94
18	49 440	34 442	14 998	7,354	6,544	0,811	18 502	<1%	1 065,41
19	54 514	24 971	29 543	7,354	6,544	0,811	36 445	97,3%	602,86
20	38 254	22 929	15 325	7,325	6,522	0,802	19 100	3,4%	1 055,71
21	38 253	22 956	15 297	7,266	6,470	0,796	19 223	4,1%	1 054,70



Wariant	Koszty – EMPA+STD [zł]	Koszty – STD [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – EMPA+STD [QALY]	Efekty – STD [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Jardiance [zł] *
22	39 961	24 971	14 991	7,354	6,544	0,811	18 493	<1%	1 042,69

\*Cena zbytu netto za opakowanie Jardiance, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (166 758 zł/QALY).

Źródło: Aestimo, Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – Analiza Ekonomiczna, Kraków 2022, s. 132–133.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Tabela 31. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, z uwzględnieniem RSS

Wariant	Koszty – EMPA+STD [zł]	Koszty – STD [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – EMPA+STD [QALY]	Efekty – STD [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Jardiance [zł] *
P				7,354	6,544	0,811			
1				9,792	8,417	1,375			
2				5,346	5,091	0,256			
3				7,354	6,544	0,811			
4				7,354	6,544	0,811			
5				6,858	6,544	0,315			
6				7,788	6,544	1,245			
7				7,263	6,544	0,719			
8				7,435	6,544	0,891			
9				7,334	6,544	0,790			
10				7,550	6,725	0,825			
11				7,164	6,367	0,797			
12				7,047	6,277	0,770			
13				7,425	6,607	0,818			
14				7,354	6,544	0,811			
15				7,354	6,544	0,811			
16				7,354	6,544	0,811			
17				7,354	6,544	0,811			
18				7,354	6,544	0,811			
19				7,354	6,544	0,811			
20				7,325	6,522	0,802			
21				7,266	6,470	0,796			
22				7,354	6,544	0,811			

\*Cena zbytu netto za opakowanie Jardiance, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (166 758 zł/QALY).

Źródło: Aestimo, Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – Analiza Ekonomiczna, Kraków 2022, s. 126–127.

Tabela 32. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, z uwzględnieniem RSS

Wariant	Koszty – EMPA+STD [zł]	Koszty – STD [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – EMPA+STD [QALY]	Efekty – STD [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Jardiance [zł] *
P				7,354	6,544	0,811			
1				9,792	8,417	1,375			
2				5,346	5,091	0,256			
3				7,354	6,544	0,811			
4				7,354	6,544	0,811			
5				6,858	6,544	0,315			
6				7,788	6,544	1,245			
7				7,263	6,544	0,719			
8				7,435	6,544	0,891			
9				7,334	6,544	0,790			
10				7,550	6,725	0,825			
11				7,164	6,367	0,797			
12				7,047	6,277	0,770			
13				7,425	6,607	0,818			
14				7,354	6,544	0,811			
15				7,354	6,544	0,811			
16				7,354	6,544	0,811			
17				7,354	6,544	0,811			
18				7,354	6,544	0,811			
19				7,354	6,544	0,811			
20				7,325	6,522	0,802			
21				7,266	6,470	0,796			
22				7,354	6,544	0,811			

\*Cena zbytu netto za opakowanie Jardiance, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (166 758 zł/QALY).

Źródło: Aestimo, Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – Analiza Ekonomiczna, Kraków 2022, s. 125–126.

Wpływ modyfikacji poszczególnych parametrów modelu na wyniki jest jednakowy w analizie bez uwzględniania RSS, jak i z uwzględnieniem RSS.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Populacja z badania nie pokrywa się z wnioskowaną populacją – nie uwzględniono pacjentów spełniających wszystkie kryteria, które definiują bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe. W związku z tym nieznana jest skuteczność proponowanej interwencji u wspomnianej grupy chorych. Szczegółowe omówienie przy ocenie analizy klinicznej, w rozdziale 4.3 <i>Komentarz Agencji</i> .
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Tak, jednak występuje niespójność dla danych wejściowych – koszt interwencji jest określony dla wnioskowanej dawki (10 mg), natomiast skuteczność odnosi się łącznie do empagliflozyny w dawce 10 mg i 25 mg.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	W ocenie analityków komparatorem (wg aktualnych wytycznych i rekomendacji oraz dostępności i możliwości refundacji na polskim rynku) dla ocenianej interwencji powinien być schemat przynajmniej dwulekowy, tj. połączenie metforminy z pochodną sulfonilomocznka (lub dodatkowo z insuliną). Szczegółowe omówienie w rozdziale 3.6 <i>Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę</i> , oraz przy ocenie analizy klinicznej, w rozdziale 4.3 <i>Komentarz Agencji</i> .
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów-użyteczności?	TAK	–
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	–
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	Tak, jednak w opinii analityków dane dotyczące skuteczności nie są odpowiednie dla wnioskowanej interwencji w dawce 10 mg, a wybór komparatora jest niewłaściwy.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywni – cukrzyca typu 2 jest chorobą przewlekłą, wymagającą przez większość czasu jej trwania zaangażowania zasobów systemu ochrony zdrowia.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	–
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	–
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

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

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez Wnioskodawcę

- Struktura modelu oraz wykorzystane źródła danych nie pozwalały na modelowanie kolejnych linii leczenia, w szczególności modyfikacji (intensyfikacji) leczenia przeciwcukrzycowego w czasie. Przyjęte w modelu założenia dotyczące kosztów dalszego leczenia były jednak konserwatywne, zatem powyższe ograniczenie nie powinno wpływać na wnioskowanie z analizy.
- W modelu nie uwzględniono kilku bardzo rzadkich, lecz poważnych powikłań cukrzycy, takich jak utrata widzenia i amputacje, jak również lżejszych, lecz częstych powikłań związanych z leczeniem, np. infekcji dróg moczowo-płciowych. Częstość zdarzeń zaawansowanej mikroangiopatii była zbyt niska, by możliwe było ich uchwycenie w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*. W niezależnych badaniach wykazano, że ryzyko zdarzeń mikronaczyniowych można przewidzieć poprzez zmiany poziomu HbA1c. Biorąc pod uwagę wykazany w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*, korzystny wpływ empagliflozyny w zakresie kontroli glikemii, pominięcie rzadkich powikłań mikroangiopatii można uznać za podejście konserwatywne. Z kolei pominięcie infekcji dróg moczowo-płciowych – zdarzenia występującego istotnie częściej w ramieniu empagliflozyny – wydaje się zaniedbywalne z uwagi na przejściowy charakter i umiarkowane nasilenie epizodów.
- W modelu nie uwzględniano wpływu hipoglikemii na jakość życia chorych. Częstość potwierdzonych epizodów hipoglikemii nie różniła się jednak między porównywanymi grupami w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* (28% pacjentów w każdej z grup), a epizody wymagające pomocy osób trzecich występowały rzadko (1,5% w ramieniu PBO i 1,3% w połączonej grupie EMPA). Biorąc pod uwagę, że dodanie EMPA nie zwiększa częstości hipoglikemii, a ryzyko hipoglikemii może być odzwierciedlone w użyteczności stanów zdrowotnych modelu, pominięcie hipoglikemii nie powinno mieć istotnego wpływu na wyniki i wnioski z analizy.

#### Dodatkowe ograniczenia

- Wybór techniki analitycznej jako analizy kosztów-użyteczności przez Wnioskodawcę jest zasadny, ze względu na fakt, iż w analizie klinicznej wykazano wyższość technologii wnioskowanej nad wybranym przez Wnioskodawcę komparatorem – dotychczasową terapią przeciwcukrzycową, m.in. w zakresie punktów końcowych związanych ze śmiertelnością. Niemniej wg analityków Agencji istnieje ryzyko, iż w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* pacjenci w ramieniu placebo przyjmowali terapię suboptymalną, gdyż przez okres 12 tyg. ich terapia nie mogła ulec zmianie, a co za tym idzie nie mogła być zoptymalizowana (o ile nie zaszła potrzeba wdrożenia leczenia ratunkowego). Ponadto w ocenie analityków Agencji stosowanie EMPA należy porównać ze schematem przynajmniej dwulekowym, tj. połączeniem metforminy z pochodną sulfonylomocznika (lub dodatkowo z insuliną). Szczegółowe omówienie wyboru komparatorów znajduje się w rozdziale 3.6 *Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę*, oraz przy ocenie analizy klinicznej, w rozdziale 4.3 *Komentarz Agencji*.
- Ze względu na brak danych długookresowych, oszacowania w dożywotnim horyzoncie czasowym są obciążone dużą niepewnością.
- Ponieważ dane z badania *EMPA-REG OUTCOME* odzwierciedlają czas do pierwszego zdarzenia dla każdego z badanych punktów, ryzyko dla kolejnych zdarzeń w modelu jest niezależne od wcześniejszych zdarzeń. Na przykład wystąpienie udaru jako pierwszego zdarzenia nie zwiększa ryzyka kolejnego udaru w modelu. Może to nie odzwierciedlać prawdziwego ryzyka postępujących po sobie powikłań, ponieważ ryzyko kolejnych zdarzeń może być większe. Niepewność w tym zakresie łagodzi jednak fakt, że wszyscy pacjenci w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* mieli stwierdzoną chorobę układu krążenia (57% miało jedno- lub wielonaczyniową chorobę wieńcową, 21% chorobę naczyń obwodowych, 47% przebyło wcześniej zawał serca, a 23% przebyło wcześniej udar mózgu), w związku z tym dane z badania przynajmniej częściowo odzwierciedlają populację docelową.
- Ze względu na fakt, że w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* nie oceniano jakości życia związanej ze zdrowiem, ograniczeniem modelu, wpływającym na jego wiarygodność, jest przyjęcie wartości użyteczności stanów zdrowia pochodzących z innych źródeł, co dodatkowo wymaga stosowania korekty w przypadku pacjentów z wieloma powikłaniami.
- Dokument elektroniczny nie daje możliwości powtórzenia obliczeń, na podstawie których oszacowano wartości dla współczynników regresji parametrycznych modeli ryzyka zdarzeń klinicznych, wartości parametrów rozkładu, które zostały oszacowane w pakiecie statystycznym R i SAS.

- Ograniczenia analizy ekonomicznej wynikają ponadto z ograniczeń analizy klinicznej oraz uwzględnionej w niej badania klinicznego, w tym braku dostępu do danych źródłowych.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

- Ograniczeniem wnioskowania na podstawie przeprowadzonej analizy jest fakt, iż skuteczność interwencji została oszacowana na podstawie danych z badania klinicznego, w którym pacjenci przyjmowali różne dawki empagliflozyny – 10 mg i 25 mg, podczas gdy wnioskowaną interwencją jest empagliflozyna w dawce 10 mg. Wnioskodawca wskazał jednak na brak efektu stosowanej dawki.
- W uzasadnieniu przyjętej w analizie podstawowej 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 mg 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 (na poziomie  $p < 0,05$ ) efekt empagliflozyny w dawce 10 mg raz na dobę (zgodnej z dawką w modelu).
- Jednym z ograniczeń analizy jest przyjęty poziom istotności statystycznej ( $p < 0,2$ ) podczas testowania potencjalnych czynników predykcyjnych w jednoczynnikowym modelu regresji, w celu oceny ich związku z punktami końcowymi, a następnie podczas ich redukowania w wieloczynnikowym modelu regresji. Ponadto nie zachowano spójności założeń, ponieważ ostateczny model zawiera, oprócz zmiennych istotnie związanych z czasem przeżycia (na poziomie  $p < 0,2$ ), inne czynniki uznane przez Wnioskodawcę za ważne z punktu widzenia efektu. Takie podejście znacznie wpływa na wiarygodność modelu.
- W ocenie analityków w Tabeli 28. *Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa w AE Jardiance 2022*, parametry dotyczące charakterystyki demograficzno-klinicznej oraz historii powikłań cukrzycy powinny odzwierciedlać wartości w populacji ITT z badania *EMPA-REG OUTCOME* (jako dane wejściowe), a nie charakterystykę pacjentów symulowanych w modelu, która stanowi wynik modelowania.
- Według informacji zawartych w rozdziale 7.1. *Charakterystyka populacji docelowej w AE Jardiance 2022*, w celu zbadania wpływu charakterystyki wyjściowej na wyniki analizy, w AW testowano subpopulacje chorych po zawale serca, po udarze mózgu oraz kohortę pacjentów europejskich. Jednakże w testowanych założeniach w jednokierunkowej AW nie wyszczególniono subpopulacji pacjentów europejskich ani nie przedstawiono wyników analizy w tym wariantcie.
- Ponadto należy zwrócić uwagę na ograniczenia dot. wyboru komparatora i modelowania opisane w rozdziale 5.3.1 *Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy*.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### Walidacja wewnętrzna

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

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

## Walidacja konwergencji

Analizę konwergencji przeprowadzono, porównując stworzony model z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. Wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących populacji zgodnej z wnioskowaną. Odnaleziono 18 prac zawierających analizę kosztów-efektywności lub użyteczności, przeprowadzonych w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym 10 analiz wśród chorych ze współistniejącą CVD, jedną wśród pacjentów ze współistniejącą CVD i DKD, jedną dla chorych ze współistniejącą HF, jedną wśród pacjentów ze stwierdzoną dodatkowo nieadekwatną kontrolą glikemii, 3 wśród chorych z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz jedną publikację dotyczącą szerokiej populacji chorych na T2DM. Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności wynosił między 139 zł/QALY (3 988 ¥/QALY<sup>26</sup>, zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 29.07.2022 r., wynoszącym 100 ¥=3,4868 zł, 146/A/NBP/2022) a 353 148 zł/QALY (76 167 \$/QALY<sup>27</sup>, zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 29.07.2022 r., wynoszącym 1 \$=4,6365 zł, 146/A/NBP/2022) dla porównania empagliflozyny dodanej do leczenia standardowego z samym STD; 4 574 zł/QALY (965 €/QALY<sup>28</sup>, zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 29.07.2022 r., wynoszącym 1 €=4,7399 zł, 146/A/NBP/2022) a 14 160 zł/QALY (3 054 \$/QALY<sup>29</sup>) dla porównania empagliflozyny z dapagliflozyną; 32 302 zł/QALY (6 967 \$/QALY<sup>30</sup>) a 36 478 zł/QALY (6 464 £/QALY<sup>31</sup>, zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 29.07.2022 r., wynoszącym 1 £=5,6434 zł, 146/A/NBP/2022) dla porównania empagliflozyny dodanej do leczenia standardowego z sitagliptyną dodaną do STD; 21 885 zł/QALY (3 878 £/QALY<sup>32</sup>) dla empagliflozyny dodanej do STD z saksagliptyną i STD. Porównanie empagliflozyny dodanej do STD i liraglutynu + STD wykazało ICER dominujący w 4 publikacjach. Taki sam wynik (ICER dominujący) uzyskano porównując empagliflozynę + STD z kanagliflozyną + STD. Tylko w jednej w publikacji, w której oceniano semaglutyd w porównaniu z empagliflozyną, uzyskany w analizie ICER był niekorzystny dla empagliflozyny<sup>33</sup>. W większości analiz jako źródło danych klinicznych wykorzystano badanie *EMA-REG OUTCOME*.

W ramach uzupełnienia przeglądu systematycznego analiz farmakoekonomicznych wykonanego przez Wnioskodawcę, analitycy Agencji ponownie przeprowadzili przegląd następujących medycznych baz informacji: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library, dla okresu od 06.06.2022 r. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniach 22.07.2022 r. oraz 04.08.2022 r. Zastosowana w bazach strategia wyszukiwania była analogiczna do przedstawionej w rozdziale 4.2. AE Wnioskodawcy. Zidentyfikowano publikację dotyczącą porównania semaglutynu z empagliflozyną, w której oszacowany ICER ponownie był niekorzystny dla empagliflozyny i wyniósł ok. 6 347 zł/QALY (1339 €/QALY<sup>34</sup>, zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 29.07.2022 r., wynoszącym 1 €=4,7399 zł, 146/A/NBP/2022) dla semaglutynu<sup>35</sup>. Jednak ze względu na analizowaną w publikacji dawkę empagliflozyny w wysokości 25 mg, nie spełniała ona kryteriów włączenia do przeglądu, określonych przez Wnioskodawcę.

Należy podkreślić, że jeśli chodzi o przeprowadzony przegląd systematyczny analiz farmakoekonomicznych, to Wnioskodawca zawęził kryteria włączenia do przeglądu publikacji dotyczących EMPA w dawce 10 mg – przy czym sam był niekonsekwentny w egzekwowaniu tego kryterium, ponieważ do przeglądu zakwalifikowano większość publikacji dot. EMPA w połączonych grupach pod względem dawkowania, w zakresie zarówno kosztów, jak i efektów. Natomiast w niniejszej analizie koszt interwencji jest określony dla wnioskowanej dawki (10 mg), a skuteczność odnosi się łącznie do empagliflozyny w dawce 10 mg i 25 mg, co może zwiększać wartość ICUR.

<sup>26</sup> P. Men, T. Liu, S. Zhai, *Empagliflozin in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with High Cardiovascular Risk: A Model-Based Cost-Utility Analysis in China*, *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020; 13:2823–2831.

<sup>27</sup> E. Nguyen, Cl. Coleman, S. Nair, ER. Weeda, *Cost-utility of empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk*, *J Diabetes Complications*. 2018; 32(2):210–215.

<sup>28</sup> G. Gourzoulidis, C. Tzanetakos, I. Ioannidis et al., *Cost-effectiveness of Empagliflozin Compared with Dapagliflozin for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Established Cardiovascular Disease in Greece*, *Clin Drug Investig*. 2021; 41(4):371–380.

<sup>29</sup> OS. Reifsnider, AR. Kansal, PK. Gandhi et al., *Cost-effectiveness of empagliflozin versus canagliflozin, dapagliflozin, or standard of care in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease*, *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021; 9(1):e001313.

<sup>30</sup> O. Reifsnider, A. Kansal, P. Pimple, V. Aponte-Ribero, S. Brand, S. Shetty, *Cost-effectiveness analysis of empagliflozin versus sitagliptin as second-line therapy for treatment in patients with type 2 diabetes in the United States*, *Diabetes Obes Metab*. 2021; 23(3):791–799.

<sup>31</sup> E. Nguyen, Cl. Coleman, S. Nair, ER. Weeda, *Cost-utility of empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk*, *J Diabetes Complications*. 2018; 32(2):210–215.

<sup>32</sup> M. Ramos, V. Foes, A. Ustyugova, N. Hau, P. Gandhi, M. Lamotte, *Cost-Effectiveness Analysis of Empagliflozin in Comparison to Sitagliptin and Saxagliptin Based on Cardiovascular Outcome Trials in Patients with Type 2 Diabetes and Established Cardiovascular Disease*, *Diabetes Ther*. 2019; 10(6):2153–2167.

<sup>33</sup> JJ. Gorgojo-Martínez, SJP. Malkin, V. Martín, N. Hallén, B. Hunt, *Assessing the cost-effectiveness of a once-weekly GLP-1 analogue versus an SGLT-2 inhibitor in the Spanish setting: Once-weekly semaglutide versus empagliflozin*, *J Med Econ*. 2020; 23(2):193–203.

<sup>34</sup> G. Gourzoulidis, C. Tzanetakos, I. Ioannidis et al., *Cost-effectiveness of Empagliflozin Compared with Dapagliflozin for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Established Cardiovascular Disease in Greece*, *Clin Drug Investig*. 2021; 41(4):371–380.

<sup>35</sup> J. Franch-Nadal et al., *The Cost-Effectiveness of Oral Semaglutide in Spain: A Long-Term Health Economic Analysis Based on the PIONEER Clinical Trials*, *Adv Ther*. 2022 Jul; 39(7):3180–3198.

### Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej, Wnioskodawca przeprowadził projekcję modelu ekonomicznego w porównaniu z wynikami badania *EMPA-REG OUTCOME*. Poprzez przeprowadzenie obliczeń w horyzoncie 3-letnim sprawdzono, czy wykorzystane w modelu równania ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wiarygodnie odtwarzają częstości zdarzeń obserwowane w badaniu. Stwierdzono zgodność wyników badania z projekcjami modelu w ocenie bezwzględnych częstości zdarzeń w obu ramionach leczenia oraz ryzyka względnego dla empagliflozyny. Największą rozbieżność zaobserwowano w przypadku rewaskularyzacji mięśnia sercowego, gdzie modelowany efekt empagliflozyny był nieco mniej korzystny od obserwowanego w badaniu RCT (RR odpowiednio 0,94 i 0,86).

Walidację zewnętrzną przeprowadzono ponadto poprzez porównanie projekcji modelu z wynikami innych (nie będących źródłem danych w modelu) badań długookresowych:

- w pierwszej kolejności: badań przeprowadzonych w populacji zgodnej z wnioskowaną (chorzy na T2DM ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową);
- dodatkowo: badań długookresowych przeprowadzonych w populacji szerszej od wnioskowanej (chorzy na T2DM z obecnością lub bez obecności choroby sercowo-naczyniowej).

W horyzoncie maksymalnie 4 lat obserwacji, projekcje modelu ekonomicznego nie odbiegają znacząco od wyników zdrowotnych leczenia standardowego cukrzycy w innych badaniach przeprowadzonych w zbliżonych populacjach pacjentów z wyjściową obecnością zdarzeń sercowo-naczyniowych. W szczególności, w ocenie głównego punktu końcowego, projekcje modelu zawierają się pomiędzy skrajnymi oszacowaniami z innych badań.

Przeprowadzona analiza w dłuższym horyzoncie czasowym (5-8 lat), pomimo niepewności związanej z różnicami w charakterystykach populacji, jak również ograniczeniami techniki estymacji odsetków zdarzeń w populacji docelowej, wskazuje na realistyczne projekcje długookresowe wyników zdrowotnych leczenia standardowego cukrzycy.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analicyści Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych oszacowań własnych, ze względu na brak możliwości powtórzenia obliczeń w modelu Wnioskodawcy ze zmianą danych wejściowych.

## 5.4. Komentarz Agencji

Brak dostępu do danych źródłowych oraz stopień komplikacji modelu uniemożliwiający wiarygodną weryfikacją powodują, że wnioskowanie na podstawie przedstawionych oszacowań jest obarczone dużą niepewnością.

Wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA) w horyzoncie dożywotnim. Parametry kliniczne uzyskane głównie z badania *EMPA-REG OUTCOME*, na których oparto analizę ekonomiczną, modelowano poza ich horyzont czasowy (mediana okresu obserwacji: 3,1 roku, w tym mediana czasu leczenia: 2,6 lat), z czym wiąże się niepewność w stosunku do rzeczywistego stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych oszacowanych w analizie.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że zastosowanie produktu leczniczego Jardiance w terapii dodanej do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym jest ze [ ] prawdopodobieństwem strategią kosztowo-efektywną przy gotowości do płacenia w wysokości 166 758 zł/QALY, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej, bez i z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

We wszystkich wariantach AW, niezależnie od przyjętej perspektywy oraz uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, w ramieniu EMPA uzyskiwano [ ], a koszt uzyskania QALY nie przekraczał progu opłacalności. Również w każdym wariancie PSA schemat leczenia z empagliflozyną był kosztowo-efektywny z prawdopodobieństwem wynoszącym [ ]

Wyniki analizy charakteryzują się jednak dodatkową niepewnością, wynikającą z tego, że skuteczność produktu leczniczego została przyjęta na podstawie danych dla całej populacji z badania *EMPA-REG OUTCOME*, w którym badani przyjmowali empagliflozynę w dawce 10 mg lub 25 mg. Wnioskodawca uzasadnił jednak wykorzystanie łącznych wyników, brakiem wpływu dawki leku na jego skuteczność.



Odnaleziono 18 prac zawierających analizę kosztów-efektywności lub użyteczności, przeprowadzonych w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym 10 analiz wśród chorych ze współistniejącą CVD, jedną wśród pacjentów ze współistniejącą CVD i DKD, jedną dla chorych ze współistniejącą HF, jedną wśród pacjentów ze stwierdzoną dodatkowo nieadekwatną kontrolą glikemii, 3 wśród chorych z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz jedną publikację dotyczącą szerokiej populacji chorych na T2DM. Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności wynosił między 139 zł/QALY (3 988 ¥/QALY<sup>36</sup>, zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 29.07.2022 r., wynoszącym 100 ¥=3,4868 zł, 146/A/NBP/2022) a 353 148 zł/QALY (76 167 \$/QALY<sup>37</sup>, zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 29.07.2022 r., wynoszącym 1 \$=4,6365 zł, 146/A/NBP/2022) dla porównania empagliflozyny dodanej do leczenia standardowego z samym STD.

Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej wskazują na koszt równy 10 871 zł/QALY z perspektywy NFZ i 18 468 zł/QALY z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta, bez uwzględnienia proponowanego RSS. Uwzględniając RSS, oszacowany ICUR [ ] i wynosi odpowiednio [ ] z perspektywy NFZ i [ ] z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (166 758 zł/QALY). Porównanie kosztów między polską a zagranicznymi analizami jest trudne i wynika z różnic w kosztach jednostkowych leków i świadczeń oraz różnej praktyki klinicznej w zakresie leczenia.

Efekt inkrementalny dla empagliflozyny wynosił od 0,16 QALYG<sup>38</sup> do 2,7 QALYG<sup>39</sup> w zidentyfikowanych analizach dla porównania empagliflozyny dodanej do leczenia standardowego z samym STD, podczas gdy w obecnie analizowanym wniosku efekt QALYG oszacowano na 0,81. Zakres uzyskanych wyników wydaje się dość szeroki, pomimo że wszystkie prace dotyczyły oceny empagliflozyny jako interwencji i zostały oparte na wynikach pierwszego badania klinicznego dla wnioskowanej populacji, tj. *EMPA-REG OUTCOME*.

W opinii analityków Agencji założenia Wnioskodawcy dotyczące analizowanej dawki EMPA są niespójne. Z jednej strony Wnioskodawca podkreśla, że lek w praktyce będzie stosowany wyłącznie w dawce 10 mg/d, w związku z czym koszty są szacowane tylko dla tej prezentacji leku; z drugiej strony w modelu ekonomicznym uwzględniono wyniki skuteczności dla połączonych grup empagliflozyny w dawkach 10 mg i 25 mg, ponieważ w uzasadnieniu Wnioskodawcy w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* nie stwierdzono żadnych różnic w skuteczności między grupami EMPA 10 mg i EMPA 25 mg. Jednak zgodnie z opublikowanymi wynikami badania *EMPA-REG OUTCOME* można zauważyć, że to dla porównania EMPA 25 mg vs. placebo uzyskano różnice istotne statystycznie dla większej liczby punktów końcowych (z korzyścią dla EMPA), uwzględnionych w konsekwencji w modelu. Należy podkreślić, że jeśli chodzi o przeprowadzony przegląd systematyczny analiz farmakoekonomicznych, to Wnioskodawca ponownie zawęził kryteria włączenia do przeglądu publikacji dotyczących EMPA w dawce 10 mg – przy czym sam był niekonsekwentny w egzekwowaniu tego kryterium, ponieważ do przeglądu zakwalifikowano większość publikacji dot. EMPA w połączonych grupach pod względem dawkowania, w zakresie zarówno kosztów, jak i efektów. Przyjęcie niższych kosztów za EMPA w dawce 10 mg oraz większych korzyści zdrowotnych dla połączonych dawek może zwiększać wartość ICUR.

Dodatkowo wskazane przez analityków Agencji w AKL niepewności dotyczące różnic w definiowaniu kryteriów refundacyjnych oraz kryteriów włączenia do badania, które mogą wpływać na dłuższy czas przyjmowania leku, a w konsekwencji na oczekiwaną skuteczność kliniczną empagliflozyny i ryzyko wystąpienia innych działań niepożądanych u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu, mogą również wpływać na oszacowania ICUR.

<sup>36</sup> P. Men, T. Liu, S. Zhai, *Empagliflozin in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with High Cardiovascular Risk: A Model-Based Cost-Utility Analysis in China*, *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020; 13:2823–2831.

<sup>37</sup> E. Nguyen, Cl. Coleman, S. Nair, ER. Weeda, *Cost-utility of empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk*, *J Diabetes Complications.* 2018; 32(2):210–215.

<sup>38</sup> D. Abushanab, D. Liew, C. Marquina, D. Al-Badriyeh, Z. Ademi, *Cost-Effectiveness of Empagliflozin and Metformin Combination Versus Standard Care as First-Line Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*, *Endocr Pract.* 2022; 28(1):16–24.

<sup>39</sup> Kaku K, Haneda M, Sakamaki H, et al. *Cost-effectiveness Analysis of Empagliflozin in Japan Based on Results From the Asian subpopulation in the EMPA-REG OUTCOME Trial.* *Clin Ther.* 2019; 41(10):2021–2040.e11.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel

Celem analizy było określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

- potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
- uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
- obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

##### Perspektywa

NFZ i wspólna.

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

##### Horizont czasowy

2 lata (1 stycznia 2023 r. – 31 grudnia 2024 r.).

##### Porównywane scenariusze

###### Scenariusz „istniejący”

Obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie z którym produkt leczniczy Jardiance jest finansowany ze środków publicznych wyłącznie w części wnioskowanego zakresu wskazań refundacyjnych, tj. w subpopulacji chorych na cukrzycę typu 2 przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c  $\geq 8$  % oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. W analizie podstawowej założono brak rozszerzenia wskazań refundacyjnych pozostałych inhibitorów SGLT-2.

###### Scenariusz „nowy”

Odpowiada sytuacji związanej z rozszerzeniem wskazań refundacyjnych dla produktu Jardiance do leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. W scenariuszu nowym empagliflozyna – stosowana jako terapia dodana do aktualnego leczenia – zastąpi część udziałów standardowych schematów leczenia hipoglikemizującego u pacjentów niespełniających obecnych wskazań refundacyjnych flozyn. W wariancie podstawowym założono, że rozszerzenie wskazań nastąpi jednocześnie dla wszystkich flozyn. Założono przy tym, że względne udziały empagliflozyny, dapagliflozyny i kanagliflozyny w rynku flozyn w nowych wskazaniach będą takie jak obecnie (60% (empagliflozyna)/30% (dapagliflozyna)/10% (kanagliflozyna)). W ramach analizy wrażliwości testowano wariant z założeniem rozszerzenia wskazań wyłącznie dla empagliflozyny, tj. 100% udziału EMPA w rynku inhibitorów SGLT-2 przy zachowaniu podstawowej liczby leczonych flozynami.

##### Uwzględnione koszty

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

## Warianty analizy

W analizie wnioskodawcy przedstawiono warianty skrajne – minimalny i maksymalny, w ramach których przetestowano alternatywne udziały chorych z niewystarczającą kontrolą glikemii oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Oprócz analizy podstawowej, przeprowadzono analizę wrażliwości, uwzględniającą alternatywne wartości kluczowych parametrów modelu, m.in. prognozowanych udziałów rynkowych flozyn ogółem oraz podziału rynku w obrębie inhibitorów SGLT-2, ceny wnioskowane interwencji, podstawy limitu, oszczędności wynikających z niższego zużycia STD i niższych kosztów powikłań cukrzycy u leczonych inhibitorami SGLT-2.

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Analiza podstawowa

##### Liczebność populacji

Liczebność populacji docelowej została w całości oszacowana na podstawie aktualizacji oszacowań dokonanych na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna), który był wcześniej oceniany przez Agencję<sup>40, 41</sup>.

W pierwszym etapie oszacowano liczbę chorych na cukrzycę, którzy są leczeni farmakologicznie.

Z liczby chorych z cukrzycą stosujących farmakoterapię odjęto chorych leczonych samą insuliną, zakładając że odpowiadają oni chorym z cukrzycą typu 1 (założenie upraszczające).

Następnie oszacowano liczbę osób bez uszkodzenia nerek po czym wyodrębniono chorych aktualnie leczonych refundowanymi flozynami. W kolejnym etapie oszacowano udział chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemią (HbA1c>7%) oraz zawężono do populacji z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, przyjmując upraszczające założenie liczebności populacji docelowej odnoszące się do potwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej zgodnie z kryteriami włączenia w badaniu, na którym oparto ocenę leku Forxiga.

##### Koszty

W analizie Wnioskodawcy uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne ponoszone w związku z leczeniem cukrzycy typu 2.

##### *Koszty leków przeciwcukrzycowych*

Dzienny i roczny koszt stosowania empagliflozyny obliczono zakładając, że pacjenci będą stosować dobową dawkę równą 10 mg przyjmując cenę jednostkową zgodną z proponowanymi warunkami refundacji.

Dzienny i roczny koszt pozostałych flozyn (dapagliflozyny i kanagliflozyny) obliczono w oparciu o aktualne ceny urzędowe.

Średni koszt standardowego leczenia oparto na zużyciu leków przeciwcukrzycowych zgodnie z raportem NFZ 2019. Wyznaczono odsetki pacjentów stosujących poszczególne grupy leków na podstawie najczęstszych kombinacji wykupionych substancji czynnych. Przyjęto upraszczająco, że monoterapia insuliną dotyczy pacjentów z cukrzycą typu 1. Ceny jednostkowe leków oparto na danych z komunikatu DGL NFZ, dotyczących sprzedaży aptecznej w okresie styczeń-marzec 2022 r.

##### *Roczne oszczędności*

Oszczędności związane ze zmniejszonym zapotrzebowaniem na inne leki przeciwcukrzycowe (w tym opóźnienie wprowadzenia insuliny) po wprowadzeniu empagliflozyny oszacowano na podstawie zużycia dodatkowych leków hipoglikemizujących w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*. Ze względu na brak danych na temat średnich dawek leków w badaniu, przyjęto dla uproszczenia, że dzienne dawki odpowiadają DDD. Koszty DDD dla poszczególnych grup leków obliczono jako średnią ważoną liczbę sprzedanych DDD z cen refundowanych preparatów zawierających określoną substancję czynną w oparciu o dane sprawozdawcze NFZ w okresie styczeń-marzec 2022 r. Dzienny koszt leków wprowadzonych po rozpoczęciu leczenia empagliflozyną i placebo oszacowano jako iloczyn odsetków pacjentów, u których wprowadzono lek z danej grupy oraz dziennego kosztu ich stosowania. Na tej podstawie oszacowano roczne oszczędności kosztów leczenia standardowego.

<sup>40</sup>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu określonym stanem klinicznym*, Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4330.9.2020, Warszawa, 3 września 2020 r.

<sup>41</sup>HealthQuest, *Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2 – Analiza Wpływu na Budżet Płatnika*, Warszawa 2020.

Dodatkowo na podstawie wyników badania *EMPA-REG OUTCOME* oszacowano roczne (nieskumulowane) oszczędności związane ze zmniejszeniem kosztów powikłań cukrzycy, obliczając dla jednego pacjenta różnicę średnich kosztów powikłań w ramieniu leczonym empagliflozyną i w ramieniu leczenia standardowego – Wnioskodawca podaje, że koszty te oraz oszczędności wynikające z ich zmniejszenia w scenariuszu nowym obliczono na podstawie modelu ekonomicznego.

W tabeli poniżej przedstawiono dane wejściowe AWB w wariantie podstawowym.

**Tabela 34. Dane wejściowe AWB w wariantie podstawowym**

Parametr		Wartość		Źródło
		Sc. aktualny	Sc. nowy	
Liczba leczonych – aktualne wskazania refundacyjne flozyn (Rok 1) (AWB Jardiance 2022, Rozdział 3.4)	Flozyna + STD, w tym:	89 016 (89,4%)	89 016 (89,4%)	Prognoza na podstawie oszacowania liczebności populacji (AWB Jardiance 2022, Rozdział 3.1) i prognozy struktury rynku na podstawie historycznych danych DGL NFZ
	Empagliflozyna + STD	53 478 (60,1%)	53 478 (60,1%)	
	Dapagliflozyna + STD	26 686 (30,0%)	26 686 (30,0%)	
	Kanagliflozyna + STD	8 852 (9,9%)	8 852 (9,9%)	
	STD	10 582 (10,6%)	10 582 (10,6%)	
	Razem	99 598	99 598	
Liczba leczonych – aktualne wskazania refundacyjne flozyn (Rok 2) (AWB Jardiance 2022, Rozdział 3.4)	Flozyna + STD, w tym:	102 788 (99,7%)	102 788 (99,7%)	Prognoza na podstawie oszacowania liczebności populacji (AWB Jardiance 2022, Rozdział 3.1) i prognozy struktury rynku na podstawie historycznych danych DGL NFZ
	Empagliflozyna + STD	61 752 (60,1%)	61 752 (60,1%)	
	Dapagliflozyna + STD	30 815 (30,0%)	30 815 (30,0%)	
	Kanagliflozyna + STD	10 221 (9,9%)	10 221 (9,9%)	
	STD	322 (0,3%)	322 (0,3%)	
	Razem	103 110	103 110	
Liczba leczonych – nowe (rozszerzone) wskazania refundacyjne (Rok 1) (AWB Jardiance 2022, Rozdział 3.4)	Flozyna + STD, w tym:	0	147 617 (27,0%)	Prognoza na podstawie oszacowania liczebności populacji (AWB Jardiance 2022, Rozdział 3.1) i prognozy struktury rynku na podstawie historycznych danych DGL NFZ
	Empagliflozyna + STD	0	88 684 (60,1%)	
	Dapagliflozyna + STD	0	44 254 (30,0%)	
	Kanagliflozyna + STD	0	14 679 (9,9%)	
	STD	546 690 (100%)	399 074 (73,0%)	
	Razem	546 690	546 690	
Liczba leczonych – nowe (rozszerzone) wskazania refundacyjne (Rok 2) (AWB Jardiance 2022, Rozdział 3.4)	Flozyna + STD, w tym:	0	255 390 (45,1%)	Prognoza na podstawie oszacowania liczebności populacji (AWB Jardiance 2022, Rozdział 3.1) i prognozy struktury rynku na podstawie historycznych danych DGL NFZ
	Empagliflozyna + STD	0	153 431 (60,1%)	
	Dapagliflozyna + STD	0	76 563 (30,0%)	
	Kanagliflozyna + STD	0	25 396 (9,9%)	
	STD	565 968 (100%)	310 578 (54,9%)	
	Razem	565 968	565 968	

Parametr		Wartość		Źródło
		Sc. aktualny	Sc. nowy	
Dzienny koszt terapii empagliflozyną (AWB Jardiance 2022, Rozdział 4.1.1)	bez RSS	PPP+P: 6,09 zł; PPP: 4,60 zł; pacjent: 1,93 zł		Dawkowanie leku zgodnie z ChPL Jardiance 2022 i wnioskiem refundacyjnym Cena jednostkowa produktu Jardiance oraz proponowany RSS zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją
	Z RSS			
Dzienny koszt terapii innymi flozynami (AWB Jardiance 2022, Rozdział 4.1.1)	Dapagliflozyna	PPP+P: 5,94 zł; PPP: 4,16 zł; pacjent: 1,78 zł		Dawkowanie zgodne z ChPL; Ceny urzędowe zgodnie z MZ 21/06/2022
	Kanagliflozyna	PPP+P: 6,03 zł; PPP: 4,16 zł; pacjent: 1,88 zł		
Standardowe leczenie przeciwcukrzycowe (STD): odsetek pacjentów stosujących poszczególne grupy leków (AWB Jardiance 2022, Rozdział 4.1.2)	Metformina	90,0%		Raport NFZ 2019
	Pochodna sulfonilomocznika	37,2%		
	Akarboza	1,7%		
	Insulina	15,2%		
Dzienny koszt leków przeciwcukrzycowych (AWB Jardiance 2022, Rozdział 4.1.2)	Metformina	PPP+P: 0,68 zł; PPP: 0,42 zł; pacjent: 0,26 zł		Dawkowanie leków zgodnie z DDD (WHO ATC/DDD); Ceny jednostkowe leków na podstawie danych DGL NFZ za 2022 r. (UR NFZ 12/2022/IV))
	Pochodna sulfonilomocznika	PPP+P: 0,44 zł; PPP: 0,26 zł; pacjent: 0,17 zł		
	Akarboza	PPP+P: 1,93 zł; PPP: 1,28 zł; pacjent: 0,65 zł		
	Insulina	PPP+P: 3,19 zł; PPP: 2,66 zł; pacjent: 0,54 zł		
Roczne oszczędności (na 1 pacjenta), wynikające ze zmniejszenia zużycia STD u chorych stosujących flozyny (AWB Jardiance 2022, Rozdział 4)		PPP+P: 186,06 zł; PPP: 88,23 zł; PP: 97,83 zł		Na podstawie zużycia leków (STD) w badaniu EMPA-REG OUTCOME (Zinman 2015) oraz kosztów jednostkowych leków zaczerpniętych z aktualnego wykazu leków refundowanych (MZ 23/02/2017) oraz aptek internetowych (dla leków nier refundowanych)
Roczne oszczędności (na 1 pacjenta) związane ze zmniejszeniem liczby powikłań u chorych stosujących flozyny (AWB Jardiance 2022, Rozdział 4.1.4)		PPP+P: 130,11 zł; PPP: 129,94 zł; PP: 0,17 zł		Oszacowanie na podstawie modelu ekonomicznego (AE Jardiance, 2022)

Źródło: Aestimo, Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – Analiza Wpływu na Budżet Płatnika, Kraków 2022, s. 41–42.

### Warianty skrajne: minimalny i maksymalny

W wariantach skrajnych testowano alternatywne wartości liczebności populacji spełniającej wnioskowane kryteria refundacyjne z uwzględnieniem poniższych założeń (przyjęto założenia analogiczne jak w oszacowaniu liczebności populacji docelowej w analizie wpływu na budżet dla produktu leczniczego Forxiga<sup>42</sup>):

- alternatywne udziały chorych z niewystarczającą kontrolą glikemii:
  - wariant minimalny: udział chorych z HbA1c  $\geq 8\%$  wyniósł 27,3% na podstawie rozkładu log-normalnego z badania *Witek 2012*;
  - wariant maksymalny: udział chorych z HbA1c  $\geq 8\%$  wyniósł 34,6% na podstawie rozkładu log-normalnego z badania *Sieradzki 2008*.
- odsetki chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym:
  - 41,0% w wariantie minimalnym – najczęstsze powikłania spośród choroby wieńcowej, naczyń mózgowych i obwodowych wg badania *Witek 2012* (tj. choroba wieńcowa) – założono korelację powikłań;
  - 63,5% w wariantie maksymalnym – suma odsetków choroby wieńcowej, naczyń mózgowych i obwodowych z badania *Witek 2012* – założono rozłączność powikłań.

<sup>42</sup> HealthQuest, Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2 – Analiza Wpływu na Budżet Płatnika, Warszawa 2020.

## Analiza wrażliwości

W tabeli poniżej przedstawiono założenia analizy wrażliwości.

**Tabela 35. Założenia analizy wrażliwości.**

Założenie / parametr modelu	Źródło/uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy wrażliwości
Cena leku Jardiance		
Refundacja innych flozyn w rozszerzonych wskazaniach	Tak	Nie Liczba leczonych flozynami jak w wariancie podstawowym, przy czym 100% udziału flozyn przypada na Jardiance
RSS –		
Struktura standardowej farmakoterapii cukrzycy	Na podstawie raportu „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca” (Raport NFZ 2019)	Na podstawie badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i>
Oszczędności podczas stosowania flozyn związane z niższym zużyciem STD	Uwzględniono	Pominięto
Oszczędności podczas stosowania flozyn związane z redukcją kosztów powikłań cukrzycy	Uwzględniono	Pominięto
Udziały poszczególnych leków w rynku flozyn w rozszerzonych wskazaniach	Zgodnie ze stanem aktualnym w obecnych wskazaniach refundacyjnych (60% – EMPA, 30% – DAPA, 10% – CANA)	Jednakowy podział rynku (1/3 – EMPA, 1/3 – DAPA, 1/3 – CANA)
Łączny udział flozyn w rozszerzonych wskazaniach	27% (Rok 1), 45% (Rok 2)	Minimalny (-10% względem podstawowych udziałów) Maksymalny (+10% względem podstawowych udziałów)

Źródło: Aestimo, *Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – Analiza Wpływu na Budżet Płatnika*, Kraków 2022, s. 53–54.

### UWAGI ANALITYKÓW:

Liczebność populacji docelowej została oszacowana na podstawie obliczeń wykonanych w ramach analizy wpływu na budżet dla produktu leczniczego Forxiga, który był wcześniej oceniany w Agencji w takim samym wskazaniu. Należy jednak zaznaczyć, że w przyjętych założeniach wyeliminowano pacjentów z uszkodzeniem nerek, co jest niezgodne z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym – wskazanie obejmuje pacjentów z uszkodzeniem narządów objawiającym się m.in. białkomoczem, tj. pacjentów z uszkodzeniem nerek. Według ChPL Jardiance empagliflozyna może być podawana pacjentom z wartością eGFR  $\geq 30$  [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>], co oznacza, że wykluczeniu powinni podlegać jedynie pacjenci z ciężkim zmniejszeniem GFR oraz schyłkową niewydolnością nerek. Oszacowanie wykonane dla produktu leczniczego Forxiga zakładało wykluczenie pacjentów z uszkodzeniem nerek, ponieważ w momencie oceny, zgodnie z ChPL tego produktu leczniczego, nie zalecano stosowania go u pacjentów z wartością eGFR  $< 60$  [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>].<sup>43</sup> W związku z powyższym Wnioskodawca zaniżył liczebność populacji docelowej w obliczeniach dla Jardiance. Ponadto niedoszacowania dotyczą także pozostałych pacjentów spełniających kryteria wskazań refundacyjnych, a nieujętych w przedstawionym oszacowaniu, tj. pacjentów, u których mogą wystąpić inne niż założono zdarzenia kliniczne, rozumiane jako potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, a także spełniających pozostałe kryteria bardzo

<sup>43</sup> HealthQuest, *Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2 – Analiza Wpływu na Budżet Płatnika*, Warszawa 2020, s. 25.

wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, co w znacznym stopniu może wpływać na poszerzenie liczebności populacji docelowej.

Wnioskodawca w szacowaniu oszczędności wynikających ze zmniejszonego zużycia leków wykorzystał dane dotyczące struktury zużycia leków przez pacjentów przyjmujących empagliflozynę, bez względu na dawkę, mimo dostępnych danych dla populacji przyjmującej empagliflozynę w dawce 10 mg. Ze względu na fakt, że wg Wnioskodawcy pacjenci będą stosować 10 mg empagliflozyny dziennie, właściwym podejściem byłoby wykorzystanie wyników dla tej dawki.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy, w analizie podstawowej dodatkowe wydatki z perspektywy NFZ wynikające z finansowania empagliflozyny wyniosą 115,3 mln zł w pierwszym i 199,5 mln zł w drugim roku bez uwzględniania RSS. Z uwzględnieniem RSS [redacted] wyniosą [redacted]. Wyniki z perspektywy wspólnej (pacjenta + NFZ) wykazały dodatkowe wydatki wynoszące odpowiednio 169,1 mln zł w pierwszym roku analizy oraz 292,5 mln zł w drugim roku bez uwzględniania RSS, natomiast z uwzględnieniem RSS [redacted] wyniosą [redacted]. Szczegóły zostały przedstawione w tabelach poniżej.

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Liczba pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku	646 288 (min 507 135; max 785 441)	669 078 (min 525 018; max 813 137)
Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	53 478	61 752
Liczba pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	142 162	215 183

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Aestimo, Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – Analiza Wpływu na Budżet Płatnika, Kraków 2022, s. 27–33

Przedstawione poniżej wyniki analizy podstawowej zostały opracowane na podstawie danych zawartych w AWB jak i w przekazanym modelu elektronicznym.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza podstawowa Wnioskodawcy, perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Całkowite* koszty refundacji leczenia wnioskowaną technologią [zł]	116 484 274	151 363 162	[redacted]	[redacted]
Koszty refundacji wnioskowanego leku [zł]	81 187 042	93 747 855	[redacted]	[redacted]
Całkowite* koszty refundacji leczenia flozynami (łącznie) [zł]	329 228 631	354 661 022	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz nowy</b>				
Całkowite* koszty refundacji leczenia wnioskowaną technologią [zł]	231 769 873	350 817 392	[redacted]	[redacted]
Koszty refundacji wnioskowanego leku [zł]	215 821 021	326 676 486	[redacted]	[redacted]
Całkowite* koszty refundacji leczenia flozynami (łącznie) [zł]	521 129 973	686 667 230	[redacted]	[redacted]
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Całkowite* koszty refundacji leczenia wnioskowaną technologią [zł]	115 285 598	199 454 230	[redacted]	[redacted]
Koszty refundacji wnioskowanego leku [zł]	134 633 979	232 928 631	[redacted]	[redacted]
Całkowite* koszty refundacji leczenia flozynami (łącznie) [zł]	191 901 342	332 006 208	[redacted]	[redacted]

\*Całkowite koszty uwzględniają oszczędności wynikające ze zużycia innych leków oraz oszczędności kosztów pow kłań cukrzycy.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie modelu elektronicznego Wnioskodawcy oraz Aestimo, Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – Analiza Wpływu na Budżet Płatnika, Kraków 2022, s. 44–48.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza podstawowa wnioskodawcy, perspektywa wspólna

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna (bez RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Całkowite* koszty refundacji leczenia wnioskowaną technologią [zł]	168 976 271	219 177 309		
Koszty refundacji wnioskowanego leku [zł]	118 857 606	137 246 602		
Całkowite* koszty refundacji leczenia flozynami (łącznie) [zł]	472 807 868	509 559 425		
<b>Scenariusz nowy</b>				
Całkowite* koszty refundacji leczenia wnioskowaną technologią [zł]	338 041 105	511 674 350		
Koszty refundacji wnioskowanego leku [zł]	315 961 381	478 253 478		
Całkowite* koszty refundacji leczenia flozynami (łącznie) [zł]	751 562 743	991 829 889		
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Całkowite* koszty refundacji leczenia wnioskowaną technologią [zł]	169 064 834	292 497 040		
Koszty refundacji wnioskowanego leku [zł]	197 103 775	341 006 875		
Całkowite* koszty refundacji leczenia flozynami (łącznie) [zł]	278 754 875	482 270 463		

\*Całkowite koszty uwzględniają oszczędności wynikające ze zużycia innych leków oraz oszczędności kosztów powikłań cukrzycy.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie modelu elektronicznego Wnioskodawcy oraz Aestimo, Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – Analiza Wpływu na Budżet Płatnika, Kraków 2022, s. 44–48.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Założenia dotyczące liczebności populacji docelowej zostały zaczerpnięte z analizy wpływu na budżet dla produktu leczniczego Forxiga, który był wcześniej oceniany przez Agencję. Oszacowania dla tego leku wykluczały jednak pacjentów z uszkodzeniem nerek (eGFR<60 ml/min), co nie jest właściwe w przypadku wnioskowanej technologii, która może być stosowana u pacjentów z eGFR o wartości $\geq 30$ ml/min.  Ponadto oszacowanie pomija istotną część pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym we wskazaniu refundacyjnym. Zgodnie z oszacowaniami dla produktu leczniczego Forxiga, uwzględniono jedynie kryterium dotyczące potwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej rozumianej jako zdarzenia kliniczne wymienione w badaniu, na którym opartą ocenę technologii Forxiga. Nie uwzględniono natomiast pacjentów, u których mogą wystąpić inne niż założono zdarzenia kliniczne, a także spełniających pozostałe kryteria bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, co w znacznym stopniu może wpływać na niedoszacowanie liczebności populacji docelowej.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wybór horyzontu 2-letniego jest zgodny z wytycznymi HTA.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Oszacowania dotyczące zmniejszenia zużycia leków z grupy STD po rozpoczęciu leczenia empagliflozyną zostały oparte na danych z badania klinicznego <i>EMPA-REG OUTCOME</i> . Wnioskodawca wykorzystał jednak wyniki dotyczące leków z grupy STD włączonych po rozpoczęciu badania dla grupy przyjmującej empagliflozynę bez względu na dawkę, mimo że dostępne były wyniki dla pacjentów przyjmujących wnioskowany lek w dawce 10 mg z okresu po rozpoczęciu leczenia. Ponadto, oszczędności wynikające ze zmniejszonego zużycia leków z grupy STD w scenariuszu nowym zostały oszacowane na podstawie innego źródła niż koszty leków STD w scenariuszu istniejącym.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W AKL przedstawiono wyniki zarówno dla populacji pacjentów przyjmujących empagliflozynę w dawce 10 mg jak i stosujących dawkę 10 mg lub 25 mg, natomiast w AE Wnioskodawca wykorzystuje sumaryczne wyniki dla grup stosujących 10 mg i 25 mg empagliflozyny. W AWB koszty wnioskowanego leku dotyczą dawki 10 mg, natomiast koszty STD zostały oszacowane dla DDD poszczególnych leków, co może być przyczyną zaniżenia kosztów inkrementalnych.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku	TAK	–
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	–
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	■	–
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wariantów skrajnych i analizę wrażliwości z uwzględnieniem alternatywnych wartości kluczowych parametrów modelu.

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

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez Wnioskodawcę

- Oszacowanie liczebności populacji docelowej jest obarczone niepewnością wynikającą z uwzględnienia wielu parametrów zawężających populację z różnych źródeł literaturowych, w szczególności odsetek pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym wg definicji ze wskazania refundacyjnego przybliżano innymi wskaźnikami epidemiologicznymi odnalezionymi w polskiej literaturze.
- Prognozy przyszłych udziałów empagliflozyny oparto na danych historycznych dotyczących penetracji rynku przez flozyny po wprowadzeniu refundacji w 2019 r. w zawężonym wskazaniu „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”, zakładając, że w nowych (rozszerzonych) wskazaniach flozyny osiągną taki sam procentowy udział rynkowy jak odpowiednio w pierwszym i drugim roku po objęciu refundacją w zawężonym wskazaniu. Założenie to może z jednej strony prowadzić do przeszacowania udziałów flozyn, gdyż stosowanie flozyn może być preferowane u chorych z bardziej niekontrolowaną glikemią (tj. w populacji już częściowo objętej refundacją). Z drugiej strony, ze względu na kilkuletnią obecność flozyn na rynku, tempo może być wyższe niż obserwowane po pierwszym objęciu refundacją. Pomimo wskazanych ograniczeń założenie przyjęto za najbardziej racjonalne w świetle braku dostępności innych wiarygodnych prognoz rynkowych.
- Ze względu na brak danych dotyczących indywidualnych instrumentów dzielenia ryzyka dla pozostałych flozyn (Forxiga i Invokana), w analizie przyjęto ceny urzędowe ww. leków, co prawdopodobnie prowadzi do przeszacowania inkrementalnego wpływu na budżet refundacji wszystkich flozyn, jednak nie wpływa na dodatkowe wydatki wynikające z refundacji Jardiance (gdyż empagliflozyna nie zastępuje w scenariuszu nowym innych flozyn lecz wyłącznie STD).

#### Dodatkowe ograniczenia

- Liczebność populacji docelowej została niedoszacowana. Wnioskodawca wykluczył pacjentów z uszkodzeniem nerek, którzy zarówno zgodnie z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym oraz ChPL ocenianej technologii stanowią część populacji docelowej. Dodatkowo oszacowanie nie obejmuje w pełni wszystkich potencjalnych pacjentów z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową, a ponadto w ogóle nie uwzględnia świadczenioborców spełniających pozostałe kryteria wg definicji bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, co w znacznym stopniu może zaniżyć liczebność rzeczywistej populacji docelowej. Należy podkreślić, że kryteria bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, mogą dotyczyć większości pacjentów z cukrzycą typu 2. Kryteria te, jak wskazywano we wcześniejszych rozdziałach, są sformułowane w sposób bardzo ogólny i nie doprecyzowują, czy nadciśnienie tętnicze/dyslipidemia są leczone, czy nie, który stopień otyłości jest brany pod uwagę, co dokładnie oznacza kryterium palenia tytoniu, które samo w sobie nie może stanowić warunku umożliwiającego refundację leku ze środków publicznych. Wymienione ograniczenia mogą istotnie wpływać na liczebność populacji docelowej przez co przedstawione oszacowania są obarczone dużą niepewnością. Ponadto nie przedstawiono sposobu wyszukiwania oraz kryteriów wyboru źródeł danych epidemiologicznych.
- Wątpliwości Agencji budzą rozbieżności w metodach wyznaczania kosztów jednostkowych leków z grupy STD i empagliflozyny. W przypadku STD koszty wyznaczono w oparciu o DDD, natomiast w obliczeniach dotyczących empagliflozyny Wnioskodawca posłużył się dawką w wysokości 10 mg, która jest mniejsza od DDD wg WHO. Przyjęcie takich założeń może wpływać na wynik inkrementalny analizy, powodując zaniżenie kosztów empagliflozyny względem leków z grupy STD.
- Ograniczenia wnioskowania na podstawie przedłożonej analizy mogą być również związane z przyjętym rozkładem udziałów STD w populacji docelowej. Należy zwrócić uwagę, że Wnioskodawca posługuje się danymi sumarycznymi dla grup pacjentów przyjmujących empagliflozynę zarówno w dawce 10 mg, jak i 25 mg, pomimo dostępności rozdzielnych danych. Wnioskodawca deklaruje, że na podstawie wyników badania *EMPA-REG OUTCOME* można uznać, że nie ma różnic między poszczególnymi dawkami leku w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych. Nie przedstawia jednak stosownych analiz, ponadto do istotnych klinicznie punktów końcowych nie należy poziom glikemii. W związku z tym, że stosowanie większej dawki leku może być związane z lepszą kontrolą glikemii, wykorzystanie sumarycznych wyników dla grup przyjmujących różne dawki empagliflozyny, może wiązać się z zaniżeniem odsetka pacjentów, u których wprowadzono kolejny lek hipoglikemizujący.
- W kalkulatorze elektronicznym udostępnionym przez Wnioskodawcę nie można zweryfikować danych dotyczących oszczędności wynikających ze zmniejszenia liczby powikłań, dlatego ocena poprawności przeprowadzonych obliczeń i ich wpływu na wyniki BIA nie jest możliwa.

### 6.3.2. Wyniki analizy dla wariantów skrajnych

Oszacowania dokonane przez Wnioskodawcę w wariantach skrajnych wskazują, że z perspektywy płatnika publicznego dodatkowe wydatki wynikające z finansowania empagliflozyny wyniosą kolejno:

- bez uwzględnienia RSS: 91,9 mln zł (Rok 1) i 159,0 mln zł (Rok 2) w wariantcie minimalnym oraz 136,1 mln zł (Rok 1) i 235,5 mln zł (Rok 2) w wariantcie maksymalnym;
- z uwzględnieniem RSS: [redacted] w wariantcie minimalnym oraz [redacted] w wariantcie maksymalnym.

Dodatkowe wydatki z perspektywy wspólnej wyniosą kolejno:

- bez uwzględnienia RSS: 134,8 mln zł (Rok 1) i 233,2 mln zł (Rok 2) w wariantcie minimalnym oraz 199,6 mln zł (Rok 1) i 345,3 mln zł (Rok 2) w wariantcie maksymalnym;
- z uwzględnieniem RSS: [redacted] w wariantcie minimalnym oraz [redacted] w wariantcie maksymalnym.

Przedstawione poniżej szczegóły oszacowań zostały opracowane na podstawie danych zawartych w AWB jak i w przekazanym modelu elektronicznym.

Tabela 40. Wyniki analizy dla wariantów skrajnych, perspektywa NFZ

Wariant minimalny				
Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Całkowite* koszty refundacji leczenia wnioskowaną technologią [zł]	93 244 702	112 759 486	[redacted]	[redacted]
Koszty refundacji wnioskowanego leku [zł]	65 081 544	67 376 460	[redacted]	[redacted]
Całkowite* koszty refundacji leczenia flozynami (łącznie) [zł]	260 301 899	269 480 707	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz nowy</b>				
Całkowite* koszty refundacji leczenia wnioskowaną technologią [zł]	185 141 164	271 748 452	[redacted]	[redacted]
Koszty refundacji wnioskowanego leku [zł]	172 400 988	253 048 541	[redacted]	[redacted]
Całkowite* koszty refundacji leczenia flozynami (łącznie) [zł]	413 270 306	534 129 512	[redacted]	[redacted]
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Całkowite* koszty refundacji leczenia wnioskowaną technologią [zł]	91 896 462	158 988 965	[redacted]	[redacted]
Koszty refundacji wnioskowanego leku [zł]	107 319 444	185 672 082	[redacted]	[redacted]
Całkowite* koszty refundacji leczenia flozynami (łącznie) [zł]	152 968 407	264 648 805	[redacted]	[redacted]
<b>Wariant maksymalny</b>				
Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Całkowite* koszty refundacji leczenia wnioskowaną technologią [zł]	121 772 718	167 445 466	[redacted]	[redacted]
Koszty refundacji wnioskowanego leku [zł]	81 187 042	100 203 616	[redacted]	[redacted]
Całkowite* koszty refundacji leczenia flozynami (łącznie) [zł]	375 199 296	411 454 468	[redacted]	[redacted]

Scenariusz nowy				
Całkowite* koszty refundacji leczenia wnioskowaną technologią [zł]	257 868 238	402 902 691		
Koszty refundacji wnioskowanego leku [zł]	240 123 471	375 177 624		
Całkowite* koszty refundacji leczenia flozynami (łącznie) [zł]	601 740 279	803 390 304		
Koszty inkrementalne				
Całkowite* koszty refundacji leczenia wnioskowaną technologią [zł]	136 095 520	235 457 225		
Koszty refundacji wnioskowanego leku [zł]	158 936 429	274 974 008		
Całkowite* koszty refundacji leczenia flozynami (łącznie) [zł]	226 540 984	391 935 836		

\*Całkowite koszty uwzględniają oszczędności wynające ze zużycia innych leków oraz oszczędności kosztów powikłań cukrzycy.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie modelu elektronicznego Wnioskodawcy oraz Aestimo, *Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym* – Analiza Wpływu na Budżet Płatnika, Kraków 2022, s. 48–53.

Tabela 41. Wyniki analizy dla wariantów skrajnych, perspektywa wspólna

Wariant minimalny				
Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna (bez RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Całkowite* koszty refundacji leczenia wnioskowaną technologią [zł]	135 267 210	163 195 426		
Koszty refundacji wnioskowanego leku [zł]	95 279 201	98 638 952		
Całkowite* koszty refundacji leczenia flozynami (łącznie) [zł]	373 853 948	387 036 847		
Scenariusz nowy				
Całkowite* koszty refundacji leczenia wnioskowaną technologią [zł]	270 032 179	396 350 681		
Koszty refundacji wnioskowanego leku [zł]	252 394 572	370 462 369		
Całkowite* koszty refundacji leczenia flozynami (łącznie) [zł]	596 055 048	771 464 303		
Koszty inkrementalne				
Całkowite* koszty refundacji leczenia wnioskowaną technologią [zł]	134 764 969	233 155 255		
Koszty refundacji wnioskowanego leku [zł]	157 115 371	271 823 417		
Całkowite* koszty refundacji leczenia flozynami (łącznie) [zł]	222 201 100	384 427 455		
Wariant maksymalny				
Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna (bez RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Całkowite* koszty refundacji leczenia wnioskowaną technologią [zł]	176 523 791	242 346 860		
Koszty refundacji wnioskowanego leku [zł]	118 857 606	146 697 818		
Całkowite* koszty refundacji leczenia flozynami (łącznie) [zł]	538 415 925	590 847 388		
Scenariusz nowy				
Całkowite* koszty refundacji leczenia wnioskowaną technologią [zł]	376 106 105	587 641 825		
Koszty refundacji wnioskowanego leku [zł]	351 540 101	549 259 009		
Całkowite* koszty refundacji leczenia flozynami (łącznie) [zł]	867 488 161	1 160 171 312		

Koszty inkrementalne				
<b>Całkowite* koszty refundacji leczenia wnioskowaną technologią [zł]</b>	<b>199 582 314</b>	<b>345 294 966</b>		
<b>Koszty refundacji wnioskowanego leku [zł]</b>	232 682 495	402 561 192		
<b>Całkowite* koszty refundacji leczenia flozynami (łącznie) [zł]</b>	329 072 236	569 323 925		

\*Całkowite koszty uwzględniają oszczędności wynikające ze zużycia innych leków oraz oszczędności kosztów pow kłań cukrzycy.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie modelu elektronicznego Wnioskodawcy oraz Aestimo, *Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym* – Analiza Wpływu na Budżet Płatnika, Kraków 2022, s. 48–53.


### 6.3.3. Wyniki analizy wrażliwości

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości Wnioskodawcy,

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wrażliwości.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości, perspektywa NFZ, bez RSS



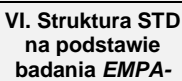

Wariant analizy	Lata obowiązywania decyzji ref.	Łączne wydatki - Scenariusz nowy [zł]	Łączne wydatki - Scenariusz istniejący [zł]	Wydatki inkrementalne [zł]	Wydatki inkrementalne związane z EMPA [zł]	Wydatki na Jardiance - Scenariusz nowy [zł]	Wydatki na Jardiance - Scenariusz istniejący [zł]	Wydatki inkrementalne na Jardiance [zł]
Analiza podstawowa	Rok 1	230 432 770	143 579 237	86 853 533	53 779 236	100 140 360	37 670 564	62 469 796
	Rok 2	305 162 659	154 898 403	150 264 256	93 042 811	151 576 991	43 498 747	108 078 244
[REDAKTOWANE]	Rok 1	244 749 133	148 964 732	95 784 401	62 710 103	114 456 723	43 056 060	71 400 663
	Rok 2	326 832 555	161 117 113	165 715 442	108 493 997	173 246 887	49 717 457	123 529 430
[REDAKTOWANE]	Rok 1	220 789 624	139 951 701	80 837 923	47 763 626	90 497 214	34 043 028	56 454 186
	Rok 2	290 566 356	150 709 635	139 856 721	82 635 276	136 980 688	39 309 979	97 670 710
III. Bez jednoczesnego rozszerzenia wskazań dla innych flozyn (DAPA, CANA)	Rok 1	233 096 332	143 579 237	89 517 096	89 517 096	141 653 349	37 670 564	103 982 784
	Rok 2	309 770 856	154 898 403	154 872 452	154 872 452	223 398 114	43 498 747	179 899 367
[REDAKTOWANE]	Rok 1	230 432 770	143 579 237	86 853 533	53 779 236	100 140 360	37 670 564	62 469 796
	Rok 2	305 162 659	154 898 403	150 264 256	93 042 811	151 576 991	43 498 747	108 078 244
[REDAKTOWANE]	Rok 1	230 432 770	143 579 237	86 853 533	53 779 236	100 140 360	37 670 564	62 469 796
	Rok 2	305 162 659	154 898 403	150 264 256	93 042 811	151 576 991	43 498 747	108 078 244
VI. Struktura STD na podstawie badania EMPA-REG	Rok 1	468 701 848	381 848 314	86 853 533	53 779 236	100 140 360	37 670 564	62 469 796
	Rok 2	551 833 620	401 569 364	150 264 256	93 042 811	151 576 991	43 498 747	108 078 244
VII. Brak uwzględnienia oszczędności w kosztach STD	Rok 1	253 582 107	152 287 499	101 294 607	62 455 008	100 140 360	37 670 564	62 469 796
	Rok 2	340 202 544	164 953 961	175 248 584	108 052 660	151 576 991	43 498 747	108 078 244
VIII. Brak uwzględnienia oszczędności w kosztach powikłań	Rok 1	230 472 229	143 594 080	86 878 149	53 794 024	100 140 360	37 670 564	62 469 796
	Rok 2	305 222 385	154 915 543	150 306 842	93 068 395	151 576 991	43 498 747	108 078 244
	Rok 1	229 499 298	143 579 237	85 920 061	29 839 032	72 331 492	37 670 564	34 660 928

Wariant analizy	Lata obowiązywania decyzji ref.	Łączne wydatki - Scenariusz nowy [zł]	Łączne wydatki - Scenariusz istniejący [zł]	Wydatki inkrementalne [zł]	Wydatki inkrementalne związane z EMPA [zł]	Wydatki na Jardiance - Scenariusz nowy [zł]	Wydatki na Jardiance - Scenariusz istniejący [zł]	Wydatki inkrementalne na Jardiance [zł]
IX. Jednakowe udziały flozyn w rozszerzonych wskazaniach	Rok 2	303 547 670	154 898 403	148 649 267	51 624 151	103 465 203	43 498 747	59 966 456
	Rok 1	224 651 928	141 404 613	83 247 315	50 505 356	94 892 264	35 696 347	59 195 916
	Rok 2	296 412 514	152 387 334	144 025 180	87 378 710	143 633 234	41 219 091	102 414 144
XI. Minimalny udział flozyn w rozszerzonych wskazaniach	Rok 1	221 747 417	143 579 237	78 168 180	48 401 312	93 893 381	37 670 564	56 222 816
	Rok 2	290 136 233	154 898 403	135 237 830	83 738 530	140 769 167	43 498 747	97 270 420
XII. Maksymalny udział flozyn w rozszerzonych wskazaniach	Rok 1	239 118 124	143 579 237	95 538 887	59 157 160	106 387 340	37 670 564	68 716 776
	Rok 2	320 189 084	154 898 403	165 290 681	102 347 092	162 384 816	43 498 747	118 886 069

Źródło: Aestimo, Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – Analiza Wpływu na Budżet Płatnika, Kraków 2022, s. 58–60.

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości, perspektywa wspólna, bez RSS

Wariant analizy	Lata obowiązywania decyzji ref.	Łączne wydatki - Scenariusz nowy [zł]	Łączne wydatki - Scenariusz istniejący [zł]	Wydatki inkrementalne [zł]	Wydatki inkrementalne związane z EMPA [zł]	Wydatki na Jardiance - Scenariusz nowy [zł]	Wydatki na Jardiance - Scenariusz istniejący [zł]	Wydatki inkrementalne na Jardiance [zł]
Analiza podstawowa	Rok 1	751 562 743	472 807 868	278 754 875	169 064 834	315 961 381	118 857 606	197 103 775
	Rok 2	991 829 889	509 559 425	482 270 463	292 497 040	478 253 478	137 246 602	341 006 875
	Rok 1	765 879 105	478 193 363	287 685 742	177 995 702	330 277 743	124 243 101	206 034 642
	Rok 2	1 013 499 785	515 778 135	497 721 649	307 948 227	499 923 373	143 465 312	356 458 061
	Rok 1	737 246 380	467 422 372	269 824 008	160 133 967	301 645 018	113 472 110	188 172 908
	Rok 2	970 159 993	503 340 716	466 819 277	277 045 854	456 583 582	131 027 893	325 555 689
III. Bez jednoczesnego rozszerzenia wskazań dla innych flozyn (DAPA, CANA)	Rok 1	754 221 180	472 807 868	281 413 312	281 413 312	446 942 547	118 857 606	328 084 941
	Rok 2	996 429 219	509 559 425	486 869 794	486 869 794	704 862 420	137 246 602	567 615 818
	Rok 1	751 562 743	472 807 868	278 754 875	169 064 834	315 961 381	118 857 606	197 103 775

Wariant analizy	Lata obowiązywania decyzji ref.	Łączne wydatki - Scenariusz nowy [zł]	Łączne wydatki - Scenariusz istniejący [zł]	Wydatki inkrementalne [zł]	Wydatki inkrementalne związane z EMPA [zł]	Wydatki na Jardiance - Scenariusz nowy [zł]	Wydatki na Jardiance - Scenariusz istniejący [zł]	Wydatki inkrementalne na Jardiance [zł]
	Rok 2	991 829 889	509 559 425	482 270 463	292 497 040	478 253 478	137 246 602	341 006 875
	Rok 1	751 562 743	472 807 868	278 754 875	169 064 834	315 961 381	118 857 606	197 103 775
	Rok 2	991 829 889	509 559 425	482 270 463	292 497 040	478 253 478	137 246 602	341 006 875
<b>VI. Struktura STD na podstawie badania EMPA-REG</b>	Rok 1	1 235 638 703	956 883 827	278 754 875	169 064 834	315 961 381	118 857 606	197 103 775
	Rok 2	1 492 975 415	1 010 704 951	482 270 463	292 497 040	478 253 478	137 246 602	341 006 875
<b>VII. Brak uwzględnienia oszczędności w kosztach STD</b>	Rok 1	795 589 796	489 369 860	306 219 936	185 565 034	315 961 381	118 857 606	197 103 775
	Rok 2	1 058 471 233	528 683 799	529 787 435	321 043 838	478 253 478	137 246 602	341 006 875
<b>VIII. Brak uwzględnienia oszczędności w kosztach powikłań</b>	Rok 1	782 351 264	484 389 821	297 961 444	180 603 575	315 961 381	118 857 606	197 103 775
	Rok 2	1 038 432 792	522 933 275	515 499 517	312 460 078	478 253 478	137 246 602	341 006 875
<b>IX. Jednakowe udziały flozyn w rozszerzonych wskazaniach</b>	Rok 1	750 632 704	472 807 868	277 824 837	93 804 437	228 219 253	118 857 606	109 361 647
	Rok 2	990 220 840	509 559 425	480 661 415	162 289 931	326 451 875	137 246 602	189 205 273
	Rok 1	752 000 060	472 972 377	279 027 684	169 273 067	316 295 182	118 983 174	197 312 008
	Rok 2	992 491 832	509 749 386	482 742 446	292 857 301	478 758 734	137 391 598	341 367 136
<b>XI. Minimalny udział flozyn w rozszerzonych wskazaniach</b>	Rok 1	723 687 255	472 807 868	250 879 388	152 158 351	296 251 003	118 857 606	177 393 398
	Rok 2	943 602 843	509 559 425	434 043 417	263 247 336	444 152 790	137 246 602	306 906 188
<b>XII. Maksymalny udział flozyn w rozszerzonych wskazaniach</b>	Rok 1	779 438 230	472 807 868	306 630 363	185 971 318	335 671 758	118 857 606	216 814 153
	Rok 2	1 040 056 935	509 559 425	530 497 510	321 746 745	512 354 165	137 246 602	375 107 563

Źródło: Aestimo, Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – Analiza Wpływu na Budżet Płatnika, Kraków 2022, s. 60–61.



Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości, perspektywa NFZ, z RSS

Wariant analizy	Lata obowiązywania decyzji ref.	Łączne wydatki - Scenariusz nowy [zł]	Łączne wydatki - Scenariusz istniejący [zł]	Wydatki inkrementalne [zł]	Wydatki inkrementalne związane z EMPA [zł]	Wydatki na Jardiance - Scenariusz nowy [zł]	Wydatki na Jardiance - Scenariusz istniejący [zł]	Wydatki inkrementalne na Jardiance [zł]
Analiza podstawowa	Rok 1							
	Rok 2							
	Rok 1							
	Rok 2							
	Rok 1							
	Rok 2							
III. Bez jednoczesnego rozszerzenia wskazań dla innych flozyn (DAPA, CANA)	Rok 1							
	Rok 2							
	Rok 1							
	Rok 2							
	Rok 1							
	Rok 2							
VI. Struktura STD na podstawie badania EMPA-REG	Rok 1							
	Rok 2							
VII. Brak uwzględnienia oszczędności w kosztach STD	Rok 1							
	Rok 2							
VIII. Brak uwzględnienia oszczędności w kosztach powikłań	Rok 1							
	Rok 2							
IX. Jednakowe udziały flozyn w rozszerzonych wskazaniach	Rok 1							
	Rok 2							

Wariant analizy	Lata obowiązywania decyzji ref.	Łączne wydatki - Scenariusz nowy [zł]	Łączne wydatki - Scenariusz istniejący [zł]	Wydatki inkrementalne [zł]	Wydatki inkrementalne związane z EMPA [zł]	Wydatki na Jardiance - Scenariusz nowy [zł]	Wydatki na Jardiance - Scenariusz istniejący [zł]	Wydatki inkrementalne na Jardiance [zł]
[REDAKTOWANE]	Rok 1	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Rok 2	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
XI. Minimalny udział flozyn w rozszerzonych wskazaniach	Rok 1	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Rok 2	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
XII. Maksymalny udział flozyn w rozszerzonych wskazaniach	Rok 1	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Rok 2	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Źródło: Aestimio, Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – Analiza Wpływu na Budżet Płatnika, Kraków 2022, s. 55–56.

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości, perspektywa wspólna, z RSS

Wariant analizy	Lata obowiązywania decyzji ref.	Łączne wydatki - Scenariusz nowy [zł]	Łączne wydatki - Scenariusz istniejący [zł]	Wydatki inkrementalne [zł]	Wydatki inkrementalne związane z EMPA [zł]	Wydatki na Jardiance - Scenariusz nowy [zł]	Wydatki na Jardiance - Scenariusz istniejący [zł]	Wydatki inkrementalne na Jardiance [zł]
Analiza podstawowa	Rok 1	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Rok 2	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	Rok 1	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Rok 2	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	Rok 1	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Rok 2	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
III. Bez jednoczesnego rozszerzenia wskazań dla innych flozyn (DAPA, CANA)	Rok 1	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Rok 2	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	Rok 1	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Rok 2	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Rok 1	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Wariant analizy	Lata obowiązywania decyzji ref.	Łączne wydatki - Scenariusz nowy [zł]	Łączne wydatki - Scenariusz istniejący [zł]	Wydatki inkrementalne [zł]	Wydatki inkrementalne związane z EMPA [zł]	Wydatki na Jardiance - Scenariusz nowy [zł]	Wydatki na Jardiance - Scenariusz istniejący [zł]	Wydatki inkrementalne na Jardiance [zł]
	Rok 2							
VI. Struktura STD na podstawie badania EMPA-REG	Rok 1							
	Rok 2							
VII. Brak uwzględnienia oszczędności w kosztach STD	Rok 1							
	Rok 2							
VIII. Brak uwzględnienia oszczędności w kosztach powikłań	Rok 1							
	Rok 2							
IX. Jednakowe udziały flozyn w rozszerzonych wskazaniach	Rok 1							
	Rok 2							
	Rok 1							
	Rok 2							
XI. Minimalny udział flozyn w rozszerzonych wskazaniach	Rok 1							
	Rok 2							
XII. Maksymalny udział flozyn w rozszerzonych wskazaniach	Rok 1							
	Rok 2							

Źródło: Aestimo, *Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym* – Analiza Wpływu na Budżet Płatnika, Kraków 2022, s. 56–58.

### 6.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych, jednak należy podkreślić, że poprawność modelu Wnioskodawcy jest związana z wieloma ograniczeniami, wśród których najistotniejsza jest niepewność związana z liczebnością populacji docelowej. Jak zaznaczono w rozdziałach dotyczących AKL i AE, niepewności dotyczą także korzyści klinicznych, co może wiązać się z innym niż przedstawiono wpływem na stosowanie pozostałych leków przeciwcukrzycowych. Wymienione niepewności powinny zostać wzięte pod uwagę w RSS.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem niniejszej analizy było określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

- potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
- uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
- obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

Założenia dotyczące liczebności populacji docelowej zostały zaczerpnięte z analizy wpływu na budżet dla produktu leczniczego Forxiga, który był wcześniej oceniany w Agencji. Oszacowania dla tego leku wykluczały jednak pacjentów z uszkodzeniem nerek (eGFR < 60 ml/min), co nie jest właściwe w przypadku wnioskowanej technologii, która może być stosowana u pacjentów z eGFR o wartości  $\geq 30$  ml/min. Ponadto oszacowanie pomija istotną część pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym we wskazaniu refundacyjnym. Zgodnie z oszacowaniami dla produktu leczniczego Forxiga, uwzględniono jedynie kryterium dotyczące potwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej rozumianej jako zdarzenia kliniczne wymienione w badaniu, na którym oparto ocenę technologii Forxiga. Nie uwzględniono natomiast pacjentów, u których mogą wystąpić inne niż założono zdarzenia kliniczne, a także spełniających pozostałe kryteria bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, co w znacznym stopniu może wpływać na niedoszacowanie liczebności populacji docelowej. Ponadto nie przedstawiono sposobu wyszukiwania oraz kryteriów wyboru źródeł danych epidemiologicznych.

Wnioskodawca w szacowaniu oszczędności wynikających ze zmniejszonego zużycia leków wykorzystał dane dotyczące struktury zużycia leków przez pacjentów przyjmujących empagliflozynę, bez względu na dawkę, mimo dostępnych danych dla populacji przyjmującej empagliflozynę w dawce 10 mg. Ze względu na fakt, że wg Wnioskodawcy pacjenci będą stosować 10 mg empagliflozyny dziennie, właściwym podejściem byłoby wykorzystanie wyników dla tej dawki.

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

Analiza wpływu na budżet wykazała, że objęcie refundacją leku Jardiance spowoduje

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zaproponowane przez Wnioskodawcę rozwiązanie, które ma na celu wygenerowanie oszczędności umożliwiających pokrycie kosztów refundacji produktu leczniczego Jardiance we wskazaniu wskazanym we wniosku, polega

Tabela 46. Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Rok	Koszty inkrementalne z AWB (wariant podstawowy z RSS) [PLN]	Oszczędności oszacowane w AR [PLN]	Bilans wydatków
1			
2			

AR – analiza racjonalizacyjna.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Aestimo, *Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym* – Analiza Racjonalizacyjna, Kraków 2022, s. 7–9.

## 8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Dnia 5 sierpnia 2022 r. analitycy Agencji przeprowadzili przeszukanie stron internetowych zagranicznych agencji HTA w celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych empagliflozyny (Jardiance) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 (wzięto pod uwagę rekomendacje dotyczące terapii skojarzonej, w szczególności w populacji z ryzykiem sercowo-naczyniowym – jeżeli rekomendacja dotyczyła kilku wskazań, przedstawiono tę jej część, która odnosiła się do wskazania obejmującego ryzyko sercowo-naczyniowe).

Przeszukano następujące strony internetowe zagranicznych agencji HTA:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Zastosowano słowa kluczowe: *empagliflozin, Jardiance*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 12 rekomendacji z 8 organizacji. Wszystkie odnalezione rekomendacje dotyczyły oceny stosowania empagliflozyny w cukrzycy typu 2. Szczegółowe wskazania stosowania empagliflozyny różniły się w zakresie uwzględnianych skojarzeń z innymi lekami i dodatkowymi kryteriami klinicznymi, które muszą zostać spełnione w celu zastosowania leczenia ocenianą technologią. Cztery organizacje (NICE, CADTH, G-BA, PTAC) wydały rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wydane rekomendacje w tym wskazaniu były pozytywne, należy jednak podkreślić, że większość z nich ściśle określa populację docelową w zakresie choroby sercowo-naczyniowej/ryzyka sercowo-naczyniowego.

Tabela 47. Przegląd rekomendacji refundacyjnych dotyczących empagliflozyny

Organizacja rok kraj/region/zasięg	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
<b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018</b> Wielka Brytania	W terapii skojarzonej w leczeniu cukrzycy typu 2	Pozytywna	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W schemacie podwójnej terapii w połączeniu z metforminą jest zalecana jako opcja leczenia cukrzycy typu 2, tylko wtedy, gdy: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ sulfonilomocznik jest przeciwwskazany lub nie jest tolerowany, lub</li> <li>○ u danej osoby występuje znaczne ryzyko hipoglikemii lub jej następstw.</li> </ul> </li> <li>• W schemacie potrójnej terapii jest zalecany jako opcja w leczeniu cukrzycy typu 2 w połączeniu z: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ metforminą i sulfonilomocznikiem lub</li> <li>○ metforminą i tiazolidynedionem.</li> </ul> </li> <li>• W połączeniu z insuliną z innymi lekami przeciwcukrzycowymi lub bez nich jest zalecany jako opcja w leczeniu cukrzycy typu 2.</li> <li>• Osoby otrzymujące obecnie leczenie empagliflozyną rozpoczęte w ramach NHS, które nie jest dla nich zalecane przez NICE w niniejszych wytycznych, powinny mieć możliwość kontynuowania leczenia do czasu, gdy one i ich klinicysta z NHS uznają, że należy je przerwać.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W 2015 r. Jardiance otrzymał pozytywną rekomendację, w której uzasadniono, że koszty i efekty inkrementalne (QALYs) w porównaniu empagliflozyny i jej kluczowych komparatorów – kanagliflozyny, dapagliflozyny i sitagliptyny były niewiekie, dlatego empagliflozyna powinna być zalecana dla tych samych populacji. Rekomendację zaktualizowano w 2018 r. zaznaczając w uzasadnieniu, że pojawiły się nowe dane sugerujące, że empagliflozyna może być skuteczna w zmniejszaniu zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób z cukrzycą typu 2 z wysokim</p>

Organizacja rok kraj/region/zasięg	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
			ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, a osoby obciążone tym ryzykiem stanowią podgrupę populacji dotychczas objętej zaleceniem.
<b>Healthcare Improvement Scotland (HIS) Scottish Medicines Consortium 2014</b> Szkocja	W terapii skojarzonej w leczeniu cukrzycy typu 2	Pozytywna z ograniczeniami	<u>Rekomendacja:</u> Leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych jako dodatkowa terapia skojarzona: w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi poziom glukozy, w tym z insuliną, gdy te, wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym, nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii. Ograniczenie SMC: do stosowania w następujących sytuacjach: <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia podwójna w połączeniu z metforminą, gdy sulfonilomocznik jest nietolerowany,</li> <li>• terapia potrójna w połączeniu z metforminą i standardowym leczeniem,</li> <li>• dodatek do insulinoterapii jako połączenie z insuliną i standardowym leczeniem.</li> </ul> <u>Uzasadnienie:</u> Empagliflozyna była lepsza od placebo pod względem kontroli glikemii w połączeniu z różnymi lekami przeciwcukrzycowymi (metformina; metformina plus sulfonilomocznik; tiazolidinedion ± metformina; oraz insulina) i nie była gorsza od sulfonilomocznika w połączeniu z metforminą.
<b>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2016</b> Walia	W terapii skojarzonej w leczeniu cukrzycy typu 2	-	Produkt spełnił kryteria wykluczenia ze względu na ocenę NICE [TA 336].
<b>The Canadian Agency for Drugs &amp; Technologies in Health (CADTH) 2015</b> Kanada	Cukrzyca typu 2	Pozytywna warunkowo	<u>Rekomendacja:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dodanie do metforminy i sulfonilomocznika u pacjentów z nieodpowiednią kontrolą glikemii dla których insulina nie jest opcją.</li> </ul> <u>Warunek:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Koszt planu lekowego leczenia empagliflozyną nie powinien przekraczać kosztu planu leczenia najmniej kosztowną opcją spośród inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2) i inhibitora peptydazy dipeptydowej-4 (DPP-4).</li> </ul> <u>Uzasadnienie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jedno randomizowane badanie kontrolowane wykazało, że empagliflozyna była skuteczniejsza w porównaniu z placebo w zakresie poprawy kontroli glikemii, zmniejszenia masy ciała i obniżenia skurczowego ciśnienia krwi w ciągu 24 tygodni.</li> <li>• Metaanaliza sugeruje, że empagliflozyna ma skuteczność podobną do innych inhibitorów SGLT-2 i inhibitorów DPP-4.</li> <li>• Przy przedstawionej cenie (2,62 USD za tabletkę 10 mg lub 25 mg) koszt leczenia empagliflozyną (2,62 USD za tabletkę 10 mg lub 25 mg) jest taki sam jak kanagliflozyną (2,62 USD na dzień), niższy niż sitagliptyną (2,98 USD na dzień) i wyższy niż linagliptyną (2,25 do 2,55 USD na dzień).</li> </ul>
<b>The Canadian Agency for Drugs &amp; Technologies in Health (CADTH) 2016</b> Kanada	Zapobieganie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w cukrzycy typu 2	Pozytywna	<u>Rekomendacja:</u> Empagliflozyna powinna być refundowana jako uzupełnienie diety, ćwiczeń fizycznych i standardowej terapii w celu zmniejszenia częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 i stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową, u których kontrola glikemii jest niewystarczająca, jeśli spełnione są następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci mają nieadekwatną kontrolę glikemii pomimo odpowiedniej próby stosowania metforminy;</li> <li>• pacjenci mają ustaloną chorobę sercowo-naczyniową zgodnie z definicją w badaniu <i>EMPA-REG OUTCOME</i>.</li> </ul> <u>Uzasadnienie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W badaniu <i>EMPA-REG OUTCOME</i> empagliflozyna w dawce 10 mg i 25 mg okazała się bezpieczna i zmniejszała śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, gdy była stosowana jako</li> </ul>

Organizacja rok kraj/region/zasięg	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
			<p>uzupełnienie standardowej terapii i zmniejszał śmiertelność z powodu chorób układu krążenia, gdy była stosowana jako uzupełnienie standardowych leków przeciwcukrzycowych u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których występuje wysokie ryzyko wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej, w porównaniu z placebo. Wpływ empagliflozyny na zawał serca, udar mózgu, hospitalizację z powodu niewydolności serca, nerki lub innych zdarzeń m. kronaczyniowych jest niejasny, biorąc pod uwagę ograniczenia badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Model ekonomiczny przedstawiony przez producenta wskazywał na duże prawdopodobieństwo opłacalności empagliflozyny, a ograniczenia modelu najprawdopodobniej nie wpłyną znacząco na zmianę szacowanego inkrementalnego stosunku kosztów do użyteczności.</li> </ul>
Haute Autorité de Santé (HAS) Francja 2016	Cukrzyca typu 2	Pozytywna/Negatywna	<p><u>Rekomendacja pozytywna:</u> w postępowaniu z pacjentami z cukrzycą typu 2, niedostatecznie kontrolowaną:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w połączeniu z metforminą</li> <li>w połączeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem lub z metforminą i insuliną.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u> Znaczna korzyść z zastosowania Jardiance w terapii podwójnej z metforminą oraz w terapii potrójnej w połączeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem lub w skojarzeniu z metforminą i insuliną,</p> <p><u>Rekomendacja negatywna:</u> w postępowaniu z pacjentami z cukrzycą typu 2, niedostatecznie kontrolowaną jako monoterapia i jako terapia dwulekowa z pochodną sulfonilomocznika lub z insuliną.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Jardiance nie zapewnia żadnej klinicznej wartości dodanej.</p>
Haute Autorité de Santé (HAS) Francja 2019	Cukrzyca typu 2 (reewaluacja)	Negatywna	<p><u>Rekomendacja:</u> W leczeniu niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy typu 2 jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych, jako monoterapia i jako dodatek do innych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu cukrzycy, w tym insuliny.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Niewystarczająca korzyść kliniczna uzasadniająca refundację w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 ze względu na nowe dane dotyczące bezpieczeństwa.</p>
Haute Autorité de Santé (HAS) Francja 2020	Cukrzyca typu 2	Pozytywna/Negatywna	<p><u>Rekomendacja pozytywna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Terapia dwulekowa w połączeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika,</li> <li>terapia trójlekowa w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika lub metforminą i insuliną.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u> Korzyść kliniczna ze stosowania Jardiance jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>znaczna w leczeniu dorosłych z cukrzycą typu 2 niewystarczająco kontrolowaną metforminą lub pochodną sulfonilomocznika w monoterapii, jako uzupełnienie diety i wysiłku fizycznego.</li> </ul> <p><u>Rekomendacja negatywna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Monoterapia oraz terapia dwulekowa w połączeniu z insuliną; niewystarczające, aby uzasadnić pokrycie kosztów ze środków publicznych w świetle dostępnych alternatyw w postaci monoterapii i terapii podwójnej z insuliną.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u> Korzyść kliniczna jest niewystarczająca aby uzasadnić finansowanie ze środków publicznych biorąc pod uwagę dostępne alternatywy.</p>
Gemeinsamer Bunsesausschuss (G-BA) Niemcy 2016	Cukrzyca typu 2	Pozytywna	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>terapia skojarzona: <ul style="list-style-type: none"> <li>w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy we krwi, w tym z insuliną, jeśli te wraz z dietą i ćwiczeniami</li> </ul> </li> </ul>



Organizacja rok kraj/region/zasięg	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
			<p>fizycznymi nie są wystarczające do kontroli stężenia glukozy we krwi.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> U pacjentów z jawną chorobą sercowo-naczyniową stwierdzono znaczną dodatkową korzyść ze stosowania leku Jardiance w leczeniu skojarzonym z metforminą lub innymi lekami przeciwcukrzycowymi (z wyłączeniem insuliny w ramach terapii dwulekowej).</p>
<p><b>Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)</b> <b>Australia</b> <b>2014</b> <b>2015</b> <b>2015a</b></p>	Cukrzyca typu 2	Pozytywna warunkowo	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika,</li> <li>• w połączeniu z insuliną, z lub bez z metforminy,</li> <li>• w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (terapia trójlekowa)</li> </ul> <p>gdy stan nie może być odpowiednio kontrolowany przez leczenie metforminą i sulfonilomocznikiem oraz pacjent musi mieć lub miał, pomiar HbA1c większy niż 7% przed rozpoczęciem stosowania inhbitora peptydazy dipeptydowej 4 (gliptyny), tiazolidinedionu (glitazonu), glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP1) lub inhbitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2); lub pacjent musi mieć lub miał, w przypadku gdy pomiar HbA1c jest klinicznie niewłaściwy, stężenie glukozy we krwi większe niż 10 mmol/l w ponad 20% badań w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem stosowania gliptyny, glitazonu, glukagonopodobnego peptydu-1 lub inhbitora SGLT2.</p>
<p><b>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</b> <b>2021</b></p>	Cukrzyca typu 2	Pozytywna	<p><u>Rekomendacja:</u> Pozytywna decyzja o finansowaniu u pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań sercowych i nerkowych spełniających następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjent ma cukrzycę typu 2; oraz</li> <li>• którekolwiek z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pacjent jest Maorysem lub innym pochodzeniem etnicznym Pacyfiku; lub</li> <li>○ pacjent ma wcześniej istniejącą chorobę sercowo-naczyniową lub równoważne ryzyko*; lub</li> <li>○ pacjent ma bezwzględne 5-letnie ryzyko choroby sercowo-naczyniowej wynoszące 15% lub więcej, zgodnie z zatwierdzonym kalkulatorem oceny ryzyka sercowo-naczyniowego; lub</li> <li>○ pacjent ma wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe w ciągu całego życia z powodu rozpoznania cukrzycy typu 2 w dzieciństwie lub jako młody dorosły; lub</li> <li>○ pacjent ma cukrzycową chorobę nerek**; oraz</li> </ul> </li> <li>• docelowa wartość HbA1c (53 mmol/mol lub mniej) nie została osiągnięta pomimo regularnego stosowania doustnych leków przeciwcukrzycowych i/lub insuliny co najmniej jednego leku obniżającego stężenie glukozy we krwi (np. metforminy, wildagliptyny lub insuliny) przez co najmniej 6-3 miesięcy; oraz</li> <li>• leczenie nie będzie stosowane w połączeniu z finansowanym [agonistą GLP-1/inhbiterem SGLT-2].</li> </ul> <p>* Definiowane jako: przebyty przypadek choroby sercowo-naczyniowej (tj. dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego, przeszłorna interwencja wieńcowa, pomostowanie aortalno-wieńcowe, przemijający atak niedokrwienności, udar niedokrwienności, choroba naczyń obwodowych), zastoinowa niewydolność serca lub rodzinna hipercholesterolemia.</p> <p>** Definiowane jako: utrzymująca się albuminuria (stosunek albumin:kreatynina większy lub równy 3 mg/mmol, w co najmniej dwóch z trzech próbek w okresie 3-6 miesięcy) i/lub eGFR mniejszy niż 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w przypadku cukrzycy, bez alternatywnej przyczyny).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Decyzja powstała na podstawie zapytania ofertowego, dotyczącego leczenia w trzech różnych klasach leków na cukrzycę typu 2. Była przedmiotem konsultacji na podstawie których ustanowiono kryteria finansowania ukierunkowane na leczenie</p>

Organizacja rok kraj/region/zasięg	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
			osób z cukrzycą typu 2, które są narażone na wysokie ryzyko powikłań sercowych i nerkowych.

## 9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

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

**Tabela 48. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA**

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	99%	99%	nie dotyczy
Dania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Estonia</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	100%/cena dla szpitala	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Litwa</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Norwegia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Węgry</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	100%	nie dotyczy	nie dotyczy

\*Pogrubieniem czcionki zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę lek Jardiance jest obecnie refundowany w 5 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym tylko w jednym kraju o zbliżonym do Polski PKB – Słowacja. Poziom jego refundacji w większości wyszczególnionych krajów wynosi 100%. Jedynie w Czechach wynosi on 99%. W żadnym kraju nie wprowadzono instrumentu dzielenia ryzyka. W czterech z wyszczególnionych krajów minimalna cena zbytu netto leku jest wyższa niż proponowana przez Wnioskodawcę cena zbytu netto. Niższą cenę zbytu netto leku odnotowano na Węgrzech.

## 10. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

W toku prac Agencja otrzymała 2 opinie dotyczące stosowania produktu leczniczego Jardiance we wnioskowanym wskazaniu od Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (reprezentowanego przez Panią Prezes prof. dr hab. n. med. Dorotę Zozulińską-Ziółkiewicz) oraz od Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków (reprezentowanego przez Panią Prezes Annę Śliwińską).

Opinie te zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Szczegóły opinii zostały przedstawione w tabelach poniżej.

**Tabela 49. Opinia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) dot. stosowania leku Jardiance we wnioskowanym wskazaniu**

Opinia PTD w zakresie danych epidemiologicznych dotyczących ocenianego wskazania		
Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
W Polsce w 2018 r. było 2,86 mln dorosłych chorych na cukrzycę, z tego ~90% należy szacować z cukrzycą typu 2 tj. ~2,5 mln*; z tego spełniających wskazanie * i *** ~1 mln.	Rejestrowana chorobowość w okresie 2013-2017 rosła każdego roku średnio o 3,7%**	40%***
Opinia PTD w zakresie efektów zdrowotnych związanych z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawanych za istotne klinicznie punkty końcowe		
Istotny klinicznie punkt końcowy		Minimalna różnica odczuwalna przez chorego
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia sercowo-naczyniowe (zawał serca, udar mózgu) zakończone lub niezakończony zgonem</li> <li>• przedwczesny zgon z jakiegokolwiek powodu</li> <li>• epizody hipoglikemii</li> <li>• amputacje z powodu zespołu stopy cukrzycowej</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• cukrzyca typu 2 źle kontrolowana metabolicznie indukuje u pacjenta objawy hiperglikemii m.in. zmęczenie, poliurię, polidypsję. Przewlekła hiperglikemia prowadzi do rozwoju i progresji przewlekłych powikłań cukrzycy. Odczuwanym przez chorego powikłaniem jest m.in. postać bólowa neuropatii cukrzycowej</li> </ul>
Określenie przez PTD wszystkich wskazań, w których jest możliwe (klinicznie akceptowalne) stosowanie wnioskowanej technologii medycznej oraz oszacowanie dla populacji w Polsce: chorobowości, zapadalności, umieralności i śmiertelności wraz z wskazaniem źródeł		
<p>Zgodnie z Zaleceniami międzynarodowymi oraz Zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego: Pacjent z cukrzycą typu 2 bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od kontroli glikemii, powinien otrzymać dwulekową terapię, przy braku przeciwwskazań, tj. razem z metforminą + inhibitorem SGLT-2 (preferowana terapia u osób z niewydolnością serca i przewlekłą chorobą nerek z albuminurią) lub + analog GLP-1 (preferowany układ przy współistniejącej chorobie o podłożu miażdżycowym).</p> <p>Dołączenie empagliflozyny do monoterapii przeciwhiperglikemicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dołączenie empagliflozyny do metforminy</li> <li>• dołączenie empagliflozyny do inhibitora DPP-4</li> <li>• dołączenie empagliflozyny do pochodnej sulfonilomocznika (PSM)</li> <li>• dołączenie empagliflozyny do agonisty receptora dla GLP-1</li> <li>• dołączenie empagliflozyny do pioglitazonu (przeciwwskazaniem dla pioglitazonu jest m.in. niewydolność serca)</li> <li>• dołączenie empagliflozyny do insuliny</li> </ul> <p>Dołączenie empagliflozyny jako trzeciego leku, do wcześniejszej terapii dwulekowej tj. metformina + PSM/DPP-4i/agonista receptora dla GLP-1/ Pioglitazon/insulina; przy nietolerancji lub przeciwwskazaniach do metforminy możliwe układy lekowe: PSM + DPP-4i/ agonista receptora dla GLP-1/Pioglitazon; DPP-4i + Pioglitazon/insulina bazowa; agonista receptora dla GLP-1+ Pioglitazon/insulina bazowa.</p> <p>Dołączenie empagliflozyny jako czwartego leku do terapii przeciwhiperglikemicznej trój-lekowej tj. empagliflozyna + metformina + PSM + DPP-4i/ agonista receptora dla GLP-1 + pioglitazon</p> <p>Dla warunków polskich szacowanie dla wskazania trudne – nie posiadam w dyspozycji danych pozwalających na rzetelną odpowiedź.</p>		
Określenie przez PTD kluczowych przyczyn, dla których, we wnioskowanym wskazaniu oceniana technologia powinna lub nie powinna być finansowana ze środków publicznych		
Powinna:	Nie powinna:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• redukcja umieralności ogólnej</li> <li>• redukcja ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych</li> <li>• poprawa leczenia niewydolności serca z redukcją hospitalizacji z powodu zaostrzeń niewydolności serca</li> <li>• działanie nefroprotekcyjne, pozwalające na redukcję ryzyka dializoterapii i zgonu z przyczyn nerkowych</li> </ul>	Brak	

<b>Własne stanowisko PTD w kwestii finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu</b>					
Moje stanowisko jest zgodne z Zaleceniami Towarzystw diabetologicznych, w tym Zaleceń PTD. Uważam, że dysponujemy dowodami z badań RCT i Real-life potwierdzającymi celowość zwiększenia dostępności do leczenia przeciwhiperlikemicznego chorych na cukrzycę zgodnie z rekomendacjami towarzystw naukowych.					
<b>Wskazanie przez PTD leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu:</b>					
<b>możliwych do zastosowania:</b>	<b>rekomendowanych przez wytyczne kliniczne:</b>		<b>stosowanych aktualnie w Polsce:</b>		
w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – alternatywą dla empagliflozyny jest dapagliflozyna lub kanagliflozyna lub analog GLP-1 (liraglutyd lub semaglutyd lub dulaglutyd)	w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – alternatywą dla empagliflozyny jest dapagliflozyna lub kanagliflozyna lub analog GLP-1 (liraglutyd lub semaglutyd lub dulaglutyd)		w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – alternatywą dla empagliflozyny jest dapagliflozyna lub kanagliflozyna lub analog GLP-1 (liraglutyd lub semaglutyd lub dulaglutyd)		
W ograniczonym wymiarze względem potrzeb z racji limitowania refundacyjnego					
<b>Wskazanie przez PTD technologii medycznej, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją w ocenianym wskazaniu (w tym brak aktywnego leczenia, obserwacja itp., jeśli dotyczy)</b>					
W Polsce najczęściej w terapii przeciwhiperlikemicznej cukrzycy typu 2, dwu-lekowej, niezależnie od ryzyka sercowo-naczyniowego, stosowane są metformina z PSM. Decydują o tym m.in. koszty terapii					
<b>Opinia PTD w zakresie technologii opcjonalnych</b>					
<b>Aktualnie stosowane technologie medyczne</b>	<b>Odsetek pacjentów stosujących:</b>		<b>Technologia najtańsza</b>	<b>Technologia najskuteczniejsza</b>	<b>Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne</b>
	<b>aktualnie</b>	<b>w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii</b>			
Terapia dwulekowa: metformina + PSM	~20%	~10%	X	–	*
Terapia dwulekowa: metformina + DPP-4inhibitor (gliptyna)	~5%***	~5%***	X	–	***
Terapia dwulekowa: metformina + agonista receptora dla GLP-1	~1%***	~1%***	–	X	***, ****
Terapia dwulekowa: metformina + inny niż empagliflozyna inhibitor SGLT-2 (flozyna)	~1%	~0,5%	–	X	***
<b>Opinia PTD w zakresie problemów związanych ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</b>					
Wskazania refundacyjne limitują możliwość leczenia chorych na cukrzycę typu 2 zgodnie z rekomendacjami i zaleceniami towarzystw naukowych m.in. ADA/EASD i PTD Stosowanie pochodnych sulfonilomocznika, z wyjątkiem gliklazydu, przyczynia się do niepożądanego przyrostu masy ciała. Pochodne sulfonilomocznika są lekami hipoglikemizującymi, czyli ich stosowanie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii Ograniczeniem dla terapii skojarzonej metformina lub pochodna sulfonilomocznika z pioglitazonem jest niewydolność serca, rozpoznawana u ~co 10 chorego na cukrzycę typu 2 z grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Terapia skojarzona z insuliną związana jest ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii i większą zmiennością glikemii					
<b>Opinie PTD w zakresie rozwiązań związanych z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu</b>					
Wprowadzenie i realizacja systemowej edukacji chorych od momentu rozpoznania cukrzycy oraz motywacja do zdrowych zachowań behawioralnych i realizowania zalecanej farmakoterapii prowadzona przez Zespół terapeutyczny. Realizacja ustrukturyzowanych programów edukacji diabetologicznej jako finansowanego świadczenia zdrowotnego. Decyzje o rozszerzeniu refundacji leków, których zastosowanie u chorych na cukrzycę typu 2 bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego wpływa na poprawę rokowania i modyfikuje przebieg choroby pozwalając na bezpieczniejszą i skuteczniejszą terapię przeciwhiperlikemiczną dot. analogów GLP-1, inh bitorów SGLT-2. Poprawa w zakresie struktury organizacji opieki nad chorym na cukrzycę – udana realizacja projektu opieki koordynowanej.					

<b>Wskazanie przez PTD potencjalnych problemów, jakie dostrzegają w związku ze stosowaniem ocenianej technologii</b>	
<p>Zastosowanie ocenianej technologii u pacjenta z błędnie postawionym rozpoznaniem cukrzycy typu 2 może odsunąć w czasie zastosowanie właściwej dla cukrzycy typu 1 terapii.</p> <p>Potencjalnych problemów można uniknąć wyznaczając wskazówki pozwalające na zasadną kwalifikację do terapii, nawet o proste wskaźniki takie jak: wywiad, wartości glikemii w samokontroli, wartość HbA1c, wykładniki bezwzględne niedoboru insuliny</p>	
<b>Wskazanie przez PTD możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związanych z objęciem refundacją ocenianej technologii</b>	
<p>Przy założeniu, że oceniana technologia będzie stosowana zgodnie z zaleceniami klinicznymi, objęcie jej refundacją nie zagraża nadużyciami.</p> <p>W związku z ograniczeniami refundacyjnymi nieznanymi tych kryteriów przez lekarzy, może być powodem niezamierzonego błędu wypisania leku, jako refundowanego, osobie poza wskazaniami do refundacji</p>	
<b>Wskazanie przez PTD grup pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacji), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chorzy na cukrzycę typu 2 z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym -jak wskazują wyniki badań RCT-skorzystają na ocenianej technologii.</li> <li>• Szczególną grupą są chorzy z niewydolnością serca i/lub z przewlekłą chorobą nerek</li> <li>• Kolejną grupą są chorzy na cukrzycę typu 2 u których wystąpienie hipoglikemii stanowi szczególne zagrożenie dla zdrowia i życia dot. osób w wieku podeszłym, chorych z powikłaniami sercowo-naczyniowymi, chorych z chorobami neurodegeneracyjnymi, chorych u których z racji wykonywanego zawodu należy zminimalizować/wyeliminować ryzyko hipoglikemii (np. kierowcy, praca na wysokości itp.)</li> </ul>	
<b>Wskazanie przez PTD grup pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacji), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii</b>	
<p>Nie skorzystają na terapii Ci, którzy z powodów klinicznych nie mogą przyjmować inhibitorów SGLT-2 np. chorzy z dużym ryzykiem cukrzycowej kwasicy ketonowej; chorzy z ciężkimi, nawracającymi infekcjami uro-genitalnymi</p>	
<b>Wskazanie przez PTD dowodów naukowych (badań lub rejestrów klinicznych, opracowań wtórnych jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie</b>	
<p>Tak, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, Tunnicliffe D, Ruospo M, Natale P, Saglimbene V, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Rossi MC, Badve SV, Cho Y, Nadeau-Fredette AC, Burke M, Faruque LI, Lloyd A, Ahmad N, Liu Y, Tiv S, Millard T, Gagliardi L, Kolanu N, Barmanray RD, McMorro R, Raygoza Cortez AK, White H, Chen X, Zhou X, Liu J, Rodríguez AF, González-Colmenero AD, Wang Y, Li L, Sutanto S, Solis RC, Díaz González-Colmenero F, Rodríguez-Gutierrez R, Walsh M, Guyatt G, Strippoli GFM. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials.</li> <li>• BMJ. 2021 Jan 13;372:m4573. doi: 10.1136/bmj.m4573</li> <li>• Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Ofstad AP, Pfarr E, Jamal W, Packer M. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet. 2020 Sep 19;396(10254):819-829. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9</li> <li>• Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Manolopoulos A, Andreadis P, Liakos A, Matthews DR, Bekiari E. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Ann Intern Med. 2020 Aug 18;173(4):278-286. doi: 10.7326/M20-0864.</li> <li>• McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, Pratley R, Greenberg M, Wang S, Huyck S, Gantz I, Terra SG, Masiukiewicz U, Cannon CP. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. JAMA Cardiol. 2021 Feb 1;6(2):148-158. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4511</li> </ul>	
<b>Wskazanie przez PTD priorytetów zdrowotnych, z którymi związane jest zastosowanie wnioskowanej technologii w ocenianym wskazaniu wraz z uzasadnieniem</b>	
<b>Priorytety zdrowotne:</b>	<b>Uzasadnienie:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Choroby układu krążenia</li> <li>• Choroby nowotworowe</li> <li>• Zapobieganie wypadkom i urazom oraz leczenie ich skutków</li> <li>• Choroby zakaźne</li> <li>• Zapobieganie otyłości i cukrzycy</li> <li>• Opieka geriatryczna</li> </ul>	<p>Zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, protekcja w niewydolności serca, zmniejszenie ryzyka zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych</p> <p>Skuteczne i bezpieczne leczenie przeciwhiperlipidemiczne, jakie daje wnioskowana technologia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawia rokowanie pacjentów z chorobami nowotworowymi</li> <li>• eliminacja ryzyka hipoglikemii zmniejsza ryzyko wypadków i urazów</li> <li>• poprawa wyrównania glikemicznego wpływa na lepsze rokowanie w przebiegu chorób zakaźnych (dane z okresu pandemii COVID-19, wskazujące, że chorzy ze złą kontrolą glikemii mają większe ryzyko ciężkiego przebiegu choroby i zgonu z jej powodu.</li> <li>• zwiększa szansę na redukcję nadmiernej masy ciała i zwiększa szansę na osiągnięcie redukcji masy ciała u chorych na cukrzycę typu 2</li> <li>• chorzy na cukrzycę typu 2 stanowią znaczący odsetek populacji w wieku podeszłym</li> </ul>

Wskazanie przez PTD skutków następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowotnego wraz z uzasadnieniem	
Skutki:	Uzasadnienie:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• przedwczesny zgon</li> <li>• niezdolność do samodzielnej egzystencji</li> <li>• niezdolność do pracy</li> <li>• przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba</li> <li>• obniżenie jakości życia</li> </ul>	<p>Cukrzyca typu 2, niewystarczająco kontrolowana metabolicznie 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 <math>\geq</math> 55 lat dla mężczyzn, <math>\geq</math> 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość, wiąże się z 2-3-krotnie wyższym ryzykiem przedwczesnego zgonu; obniża jakość życia wielowymiarowo, przewlekłość i progresywny charakter choroby szczególnie przy współistnieniu zaawansowanych przewlekłych powikłań prowadzi do kalectwa i cierpienia z tego powodu (postać bólowa neuropatii jest powodem cierpienia fizycznego, retinopatia proliferacyjna, makulopatia są powodem zaburzeń widzenia do ślepoty włącznie, cukrzycowa choroba nerek i niewydolność nerek to najczęstsze wskazanie do leczenia dializami, zespół stopy cukrzycowej – to szczególnie powikłanie będące przyczyną ogromnej liczby dokonywanych amputacji). Choroby sercowo-naczyniowe są przyczyną ~70% zgonów w populacji chorych na cukrzycę typu 2, najczęściej przyczyną zgonu jest nagła śmierć sercowa, niewydolność serca, zawał serca, udar mózgu.</p>
Określenie przez PTD istotności wnioskowanej technologii medycznej wraz z uzasadnieniem	
Istotność:	Uzasadnienie:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med.</i> 2015 Nov 26;373(22):2117-28.</li> <li>• Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, McGuire DK, Scirica BM, Johansen OE, Sambevski S, Kaspers S, Pfarr E, George JT, Zinman B. Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure Across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. <i>Circulation.</i> 2019 Mar 12;139(11):1384-1395. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037778</li> <li>• Verma S, Sharma A, Zinman B, Ofstad AP, Fitchett D, Brueckmann M, Wanner C, Zwiener I, George JT, Inzucchi SE, Butler J, Mazer CD. Empagliflozin reduces the risk of mortality and hospitalization for heart failure across Thrombolysis In Myocardial Infarction Risk Score for Heart Failure in Diabetes categories: Post hoc analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2020 Jul;22(7):1141-1150. doi: 10.1111/dom.14015</li> </ul>
Inne uwagi PTD	
<p>Wnioskowana technologia zgodna jest z obowiązującymi Zaleceniami klinicznymi opartymi na wielu, obiektywnych dowodach naukowych. W mojej opinii, takie rozszerzenie refundacyjne wpłynęłoby istotnie na jakość długoterminowej opieki nad chorym na cukrzycę typu 2 w Polsce, podnosząc ją znacząco.</p>	

\*Na podstawie Raportu NFZ 2019 r.

\*\*ROZPOWSZECHNIENIE CUKRZYCY I KOSZTY NFZ – A.D. 2017

\*\*\* szacunki własne

\*\*\*\* Raport Ocena dostępu do nowoczesnej farmakoterapii w cukrzycy typu 2 w świetle rekomendacji klinicznych-analiza blisko 2 lata po refundacji

Źródło: Stanowisko towarzystwa naukowego w zakresie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Jardiance (empagliflozinum) we wnioskowanym wskazaniu.

#### Tabela 50. Opinia Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków (PSD) dot. stosowania leku Jardiance we wnioskowanym wskazaniu

Określenie przez PSD najbardziej dotkliwych objawów występujących u pacjentów w ocenianym wskazaniu z punktu widzenia chorego
<p>Cukrzyca wiąże się z szeregiem objawów uporczywych dla pacjenta, takich jak: wzmożone pragnienie, osłabienie i senność, zakażenia skóry lub układu moczowo-płciowego, a dodatkowo jest to choroba postępująca i nieodpowiednio leczona może prowadzić do wielu powikłań m.in. retinopatii, nefropatii, zespołu stopy cukrzycowej czy wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego (udar mózgu, choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze).</p>

<b>Wskazanie przez PSD problemów związanych ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</b>
Pacjenci z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym nie mają obecnie dostępu do refundowanego leczenia zgodnego z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2022 roku wskazują, że celem leczenia jest utrzymanie wartości docelowych HbA1c $\leq 7\%$ . Z tego powodu obecne ograniczenie refundacji flozyn do poziomu $>8\%$ jest niezgodne z wytycznymi. Flozyny, w tym empagliflozyna są rekomendowane do stosowania jako preferowane u pacjentów z ryzykiem sercowo-naczyniowym jako dodane na wczesnym etapie leczenia. Aktualnie finansowane technologie medyczne – zgodnie z Obwieszczeniem MZ w sprawie listy leków refundowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 – ograniczają się do metforminy, pochodnych sulfonilomocznika, Inhibitorów alfa-glukozydazy, glukagonu oraz insuliny. Dodatkowo, pacjenci już stosujący insulinę pozbawieni są dostępu do refundowanego leczenia flozynami.
<b>Wskazanie przez PSD rozwiązań związanych z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu</b>
Jak wskazują wytyczne kliniczne, u pacjentów z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym istotne jest stosowanie leków o udowodnionym korzystnym wpływie na przeżycie. Wyniki badania EMPAREG-OUTCOME jednoznacznie wskazują, że empagliflozyna dodana do standardowego leczenia pozwala na istotną statycznie 38% redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Dodatkowo, empagliflozyna prowadzi do 32% zmniejszenia ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny oraz 35% zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca.
<b>Wskazanie przez PSD, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii</b>
Przede wszystkim zmniejszenie liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, które to są najczęściej stwierdzanymi zgonami wśród osób z typem 2 cukrzycy (50-70% zgonów w tej grupie). Empagliflozyna łączy w sobie nie tylko obniżanie poziomu glukozy we krwi, co jest podstawowym celem leczenia cukrzycy, ale też zmniejsza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Tak więc życie chorych nie tylko nabiera lepszej jakości, ale odczuwalnie się wydłuża.
<b>Wskazanie przez PSD jakie potencjalne problemy dostrzegają w związku ze stosowaniem ocenianej technologii</b>
Nie dostrzegam
<b>Inne uwagi PSD</b>
Brak

Źródło: Stanowisko organizacji reprezentującej pacjentów w zakresie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Jardiance (empagliflozinum) we wnioskowanym wskazaniu.



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 24.06.2022 r., znak PLR.4500.1423.2022. 2.JDZ (data wpływu do AOTMiT 24.06.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Jardiance (empagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 28 tabletek, 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  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

Wnioskodawca wnioskuję o rozszerzenie dotychczasowego wskazania [REDAKOWANE].

### Problem zdrowotny

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

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Jardiance we wnioskowanym wskazaniu wskazał kontynuację dotychczasowego leczenia (optymalizacja leczenia).

W opinii analityków komparatorem dla ocenianej interwencji, tj. empagliflozyny stosowanej w ramach terapii dwulekowej i trójlekowej, powinien być inny schemat dwulekowy i trójlekowy. Z uwagi na ograniczenia w refundacji za refundowany komparator należy uznać schemat metformina + pochodne sulfonylomocznika, a następnie metformina + pochodna sulfonylomocznika + insulina.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskowane wskazanie refundacyjne obejmuje szerszą grupę pacjentów niż badanie kliniczne włączone do analizy. Do badania mogli być kwalifikowani pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym definiowanym poprzez wcześniejsze wystąpienie u pacjenta określonych incydentów sercowo-naczyniowych (wyszczególnionych w AKL Wnioskodawcy na s. 52–53). Wskazanie refundacyjne obejmuje natomiast pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, przy czym nie ogranicza kryterium potwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej do wybranych zdarzeń klinicznych, umożliwia stosowanie leku u pacjentów z uszkodzeniem innych narządów objawiającym się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, a także u pacjentów, u których występuje obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych: wiek  $\geq 55$  lat dla mężczyzn lub  $\geq 60$  lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. Brak jest zatem badań dla szerokiej populacji docelowej, w której wnioskowany lek miałby być stosowany.

Istotnie statystycznie wyniki HR wskazują, że w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* empagliflozyna w dawce 10 mg stosowana w skojarzeniu z leczeniem standardowym wykazała wyższość względem komparatora w zakresie zmniejszenia śmiertelności bez względu na przyczynę i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz w zakresie częstości hospitalizowania z powodu niewydolności serca lub z powodu niewydolności serca i zgonu sercowo-naczyniowego. Dodatkowo istotnie statystycznie wyższość ocenianej interwencji wykazano również dla punktów końcowych obejmujących: zdarzenia mikronaczyniowe – rozpoznanie lub pogorszenie nefropatii lub zgon sercowo-naczyniowy oraz nowe rozpoznanie lub pogorszenie nefropatii; kontrolę glikemii – średnia zmiana zawartości HbA1C, dodanie dodatkowego leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja dotychczasowej terapii związana z zastosowaniem ocenianego leczenia oraz średnia zmiana stężenia glukozy na czczo (FPG) względem wartości wyjściowych; kontrolę masy ciała w zakresie średniej zmiany masy ciała względem wartości wyjściowych oraz średniej zmiany wartości mierników otyłości i otłuszczenia ciała; kontrolę ciśnienia tętniczego krwi –

[redacted]; utrzymanie czynności nerek – w zakresie średniej zmiany eGFR.

Badanie włączone do AKL Wnioskodawcy charakteryzowało się kilkoma istotnymi ograniczeniami. W analizowanym badaniu pacjenci z grupy placebo uzyskali gorszą kontrolę glikemii niż pacjenci w grupie przyjmującej empagliflozynę, co rodzi wątpliwości odnośnie prowadzenia optymalnej terapii przeciwcukrzycowej w tej grupie pacjentów. Uzasadnionym jest przypuszczenie, że gdyby w badaniu zastosowano aktywny komparator, to możliwe byłoby uzyskanie podobnej skuteczności w obu ramionach. Tym samym wnioskowanie o poprawie rokowania pacjentów w związku z zastosowanym lekiem byłoby możliwe tylko w przypadku porównywalnego wyrównania metabolicznego.

Ważnym ograniczeniem badania *EMPA-REG OUTCOME* jest również fakt, iż pierwszorzędowy punkt końcowy był analizowany w populacji łączonej pacjentów przyjmujących empagliflozynę w dawce 10 mg i 25 mg, niemniej wskazano na zbliżone efekty uzyskiwane w obydwu grupach pacjentów. Ponadto brak jasno sprecyzowanych zasad leczenia w związku z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (m.in. nadciśnienie, dyslipidemia) w analizowanym badaniu nie pozwala na jednoznaczną ocenę efektywności empagliflozyny w zakresie redukcji ryzyka zgonów sercowo-naczyniowych.

### Analiza bezpieczeństwa

W ocenie bezpieczeństwa wartości RR wskazują na istotną statystycznie wyższość ocenianej interwencji względem komparatora w zakresie poważnych zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ostrej niewydolności nerek i incydentów zakrzepowo-zatorowych. W zakresie zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym lekiem oraz zakażeń narządów płciowych wartości RR wskazują na istotną statystycznie niższość ocenianej interwencji względem komparatora.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa potwierdziła wyniki badania *EMPA-REG OUTCOME*, iż stosowanie wnioskowanego leku wiąże się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem zdarzeń związanych z zakażeniami narządów płciowych.

FDA, EMA oraz URPL wskazują na ryzyko wystąpienia kwasicy ketonowej u chorych stosujących empagliflozynę. Według bazy ADRR kwasica ketonowa należy do najczęściej zgłaszanych zaburzeń metabolizmu i odżywiania.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Brak dostępu do danych źródłowych oraz stopień komplikacji modelu uniemożliwiający wiarygodną weryfikację powodują, że wnioskowanie na podstawie przedstawionych oszacowań jest obarczone dużą niepewnością.

Wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA) w horyzoncie dożywotnim. Parametry kliniczne uzyskane głównie z badania *EMPA-REG OUTCOME*, na których oparto analizę ekonomiczną, modelowano poza ich horyzont czasowy, z czym wiąże się niepewność w stosunku do rzeczywistego stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych oszacowanych w analizie. W modelu CUA uwzględniono koszty produktu leczniczego, koszty leczenia powikłań cukrzycy oraz koszty leków przeciwcukrzycowych.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że zastosowanie produktu leczniczego Jardiance w terapii dodanej do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym jest strategią kosztowo-efektywną przy gotowości do płacenia w wysokości 166 758 zł/QALY, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej, bez i z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Oszacowany ICUR dla porównania Jardiance + STD vs. STD wyniósł 10 871 zł/QALY z perspektywy NFZ i 18 468 zł/QALY z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta w wariantcie nieuwzględniającym RSS. Przy uwzględnieniu RSS wartości ICUR wyniosły [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej.

We wszystkich wariantach AW, niezależnie od przyjętej perspektywy oraz uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, w ramieniu EMPA uzyskiwano [redacted] wydatkach płatnika, a koszt uzyskania QALY nie przekraczał progu opłacalności. Również w każdym wariantcie PSA schemat leczenia z empagliflozyną był kosztowo-efektywny z prawdopodobieństwem wynoszącym [redacted]

Wyniki analizy charakteryzują się jednak dodatkową niepewnością, wynikającą z tego, że skuteczność produktu leczniczego w modelu została przyjęta na podstawie danych dla całej populacji z badania *EMPA-REG OUTCOME*, w którym badani przyjmowali empagliflozynę w dawce 10 mg lub 25 mg. Wnioskodawca uzasadnił wykorzystanie łącznych wyników, brakiem wpływu dawki leku na jego skuteczność, jednak zgodnie z opublikowanymi wynikami badania można zauważyć, że to dla porównania EMPA 25 mg vs. placebo uzyskano różnice istotne statystycznie dla większej liczby punktów końcowych (z korzyścią dla EMPA), uwzględnionych

w konsekwencji w modelu. Przyjęcie niższych kosztów za EMPA w dawce 10 mg oraz większych korzyści zdrowotnych dla połączonych dawek może zwiększać wartość ICUR.

Maksymalna cena zbytu netto Jardiance, przy której oceniana strategia pozostaje kosztowo-efektywna przy aktualnym progu opłacalności (166 758 zł/QALY), wynosi 1 065,62 zł (bez RSS) i [REDAKTOWANE] (z RSS) w analizie z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. Ponieważ jako podstawę grupy limitowej przyjęto [REDAKTOWANE], ceny progowe z punktu widzenia perspektywy płatnika publicznego [REDAKTOWANE]

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Ograniczenia związane ze sposobem oszacowania liczebności populacji docelowej oraz uwzględnionymi kosztami, w szczególności oszczędnościami wynikającymi ze zmniejszenia liczby powikłań, dla których w modelu elektronicznym Wnioskodawcy nie można zweryfikować danych i poprawności przeprowadzonych obliczeń, są powodem dużych niepewności przedstawionych wyników.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy NFZ i wspólnej oraz dodatkowo z perspektywy pacjenta. Horyzont czasowy obejmuje 2 lata (1 stycznia 2023 r. — 31 grudnia 2024 r.).

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy, w analizie podstawowej dodatkowe wydatki z perspektywy NFZ wynikające z finansowania empagliflozyny wyniosą 115,3 mln zł w pierwszym i 199,5 mln zł w drugim roku bez uwzględniania RSS. Z uwzględnieniem RSS [REDAKTOWANE] wyniosą [REDAKTOWANE]. Wyniki z perspektywy wspólnej (pacjenta + NFZ) wykazały dodatkowe wydatki wynoszące odpowiednio 169,1 mln zł w pierwszym roku analizy oraz 292,5 mln zł w drugim roku bez uwzględniania RSS, natomiast z uwzględnieniem RSS [REDAKTOWANE] wyniosą [REDAKTOWANE].

Oszacowania dokonane przez Wnioskodawcę w wariantach skrajnych, w ramach których przetestowano alternatywne udziały chorych z niewystarczającą kontrolą glikemii oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, wskazują, że z perspektywy płatnika publicznego dodatkowe wydatki wynikające z finansowania empagliflozyny wyniosą kolejno – bez uwzględnienia RSS: 91,9 mln zł (Rok 1) i 159,0 mln zł (Rok 2) w wariantcie minimalnym oraz 136,1 mln zł (Rok 1) i 235,5 mln zł (Rok 2) w wariantcie maksymalnym; z uwzględnieniem RSS: [REDAKTOWANE] w wariantcie minimalnym oraz [REDAKTOWANE] w wariantcie maksymalnym. Dodatkowe wydatki z perspektywy wspólnej wyniosą kolejno – bez uwzględnienia RSS: 134,8 mln zł (Rok 1) i 233,2 mln zł (Rok 2) w wariantcie minimalnym oraz 199,6 mln zł (Rok 1) i 345,3 mln zł (Rok 2) w wariantcie maksymalnym; z uwzględnieniem RSS: [REDAKTOWANE] w wariantcie minimalnym oraz [REDAKTOWANE] w wariantcie maksymalnym.

Przeprowadzono analizę wrażliwości uwzględniając alternatywne wartości kluczowych parametrów modelu, m.in. prognozowanych udziałów rynkowych flozyn ogółem oraz podziału rynku w obrębie inhibitorów SGLT-2, ceny wnioskowanej interwencji, podstawy limitu, oszczędności wynikających z niższego zużycia STD i niższych kosztów powikłań cukrzycy u leczonych inhibitorami SGLT-2. Wyniki wskazują, że [REDAKTOWANE]

Należy podkreślić, że oszacowania wykluczały pacjentów z uszkodzeniem nerek (eGFR<60 ml/min), co nie jest właściwe w przypadku wnioskowanej technologii, która może być stosowana u pacjentów z eGFR o wartości ≥30 ml/min. Ponadto oszacowanie pomija istotną część pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym we wskazaniu refundacyjnym. Nie uwzględniono pacjentów, u których mogą wystąpić inne niż założono w analizie zdarzenia kliniczne dotyczące potwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej, a także spełniających pozostałe kryteria bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, co w znacznym stopniu może wpływać na niedoszacowanie liczebności populacji docelowej i w związku z tym ponoszonych kosztów.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyszukiwaniu wykonanym przez Agencję, odnaleziono 12 rekomendacji refundacyjnych z 8 organizacji we wskazaniu cukrzyca typu 2 (wzięto pod uwagę rekomendacje dotyczące terapii skojarzonej, w szczególności w populacji z ryzykiem sercowo-naczyniowym. Szczegółowe wskazania stosowania empagliflozyny różniły się w zakresie uwzględnianych skojarzeń z innymi lekami i dodatkowymi kryteriami klinicznymi, które muszą zostać spełnione w celu zastosowania leczenia ocenianą technologią. Cztery organizacje (NICE, CADTH, G-BA, PTAC) wydały rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wydane rekomendacje w tym wskazaniu były pozytywne,

należy jednak podkreślić, że większość z nich ściśle określa populację docelową w zakresie choroby sercowo-naczyniowej/ryzyka sercowo-naczyniowego.

**Dodatkowe uwagi**

Należy zwrócić uwagę, że obecne wskazanie refundacyjne dla wnioskowanej technologii w leczeniu cukrzycy typu 2 obejmuje tak samo sformułowane kryteria ryzyka sercowo-naczyniowego, dla których nie istnieją wystarczające dowody skuteczności ocenianej interwencji. Zasadne wydaje się, że kryteria refundacyjne w tym zakresie powinny być zgodne z kryteriami kwalifikacji do badania EMPA-REG OUTCOME.

## 12. Źródła

### Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

<b>AACE/ACE 2020</b>	Garber A.J. et al., <i>Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2020 executive summary</i> , ENDOCRINE PRACTICE Vol 26 No. 1 January 2020.
<b>ADA 2022</b>	Riddle M.C., <i>Standards of Medical Care in Diabetes – 2022</i> , Diabetes Care Volume 45, Supplement 1, January 2022.
<b>AWMSG 2016</b>	All Wales Medicines Strategy Group, <i>Empagliflozin (Jardiance)</i> , <a href="https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/empagliflozin-jardiance1/">https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/empagliflozin-jardiance1/</a> [dostęp: 09.08.2022].
<b>CADTH 2015</b>	The Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, <i>EMPAGLIFLOZIN (Jardiance – Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd.) Indication: Type 2 Diabetes Mellitus</i> , CADTH CDEC final recommendation October 15, 2015, <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/sr0427_jardiance_oct-19-15.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/sr0427_jardiance_oct-19-15.pdf</a> [dostęp: 05.08.2022].
<b>CATDH 2016</b>	The Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, <i>EMPAGLIFLOZIN (Jardiance – Boehringer Ingelheim [Canada] Ltd.) Indication: Prevention of Cardiovascular Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus</i> , CADTH Canadian Drug Expert Committee final recommendation, October 26, 2016, <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0488_complete_Jardiance-Oct-28-16.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0488_complete_Jardiance-Oct-28-16.pdf</a> [dostęp: 05.08.2022].
<b>CDA 2020</b>	Lipscombe L. et al., <i>Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults: 2020 Update</i> , Can J Diabetes 44 (2020) 575–591.
<b>ESC/EASD 2019</b>	Cosentino F. et al., <i>2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD</i> , European Heart Journal (2020)41, 255–323.
<b>G-BA 2016</b>	Gemeinsamer Bundesausschuss, <i>Beschluss – des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Empagliflozin</i> , BAnz AT 15.09.2016 B1, Vom 1. September 2016.
<b>HAS 2016</b>	Haute Autorité de Santé, <i>JARDIANCE (empagliflozin), oral antidiabetic</i> , Brief summary of The Transparency Committee opinion, October 2016, <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-05/dir24/jardiance_summary_ct15171.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-05/dir24/jardiance_summary_ct15171.pdf</a> [dostęp 05.08.2022].
<b>HAS 2019</b>	Haute Autorité de Santé, <i>JARDIANCE (empagliflozin), oral antidiabetic</i> , Transparency Committee opinion summary, February 2019, <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-08/jardiance_sapub_ct14177_en_val.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-08/jardiance_sapub_ct14177_en_val.pdf</a> [dostęp 05.08.2022].
<b>HAS 2020</b>	Haute Autorité de Santé, <i>Empagliflozin JARDIANCE 10 mg, 25 mg film-coated tablets – Reevaluation</i> , Transparency Committee summary, 21 October 2020, <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/jardiance_21102020_summary_ct18623.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/jardiance_21102020_summary_ct18623.pdf</a> [dostęp 05.08.2022].
<b>HIS 2014</b>	Scottish Medicines Consortium, <i>Advice: empagliflozin 10mg and 25mg tablet (Jardiance) Boehringer Ingelheim/Eli Lilly, SMC No. (993/14), 05 September 2014</i> <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1614/empagliflozin_jardiance_final_sept_2014_amended_091014_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1614/empagliflozin_jardiance_final_sept_2014_amended_091014_for_website.pdf</a> [dostęp 05.08.2022].
<b>IDF 2017</b>	International Diabetes Federation. <i>Recommendations For Managing Type 2 Diabetes In Primary Care</i> , 2017. <a href="http://www.idf.org/managing-type2-diabetes">www.idf.org/managing-type2-diabetes</a> [dostęp: 20.07.2022].
<b>NICE 2018</b>	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Review of TA336; Empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes</i> , Technology Appraisal Review Proposal paper, March 2018.
<b>NICE 2022</b>	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Type 2 diabetes in adults: management</i> , NICE guideline Published: 2 December 2015, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/NG28">https://www.nice.org.uk/guidance/NG28</a> [dostęp: 02.08.2022].
<b>PBS 2014</b>	Pharmaceutical Benefits Scheme, <i>EMPAGLIFLOZIN, oral tablet, 10 mg, 25 mg, Jardiance, Boehringer Ingelheim Pty Ltd</i> , Public Summary Document – July 2014 PBAC Meeting, <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/empagliflozin-psd-07-2014.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/empagliflozin-psd-07-2014.pdf</a> [dostęp: 05.08.2022].
<b>PBS 2015</b>	Pharmaceutical Benefits Scheme, <i>EMPAGLIFLOZIN oral film coated tablets, 10 mg and 25 mg, Jardiance, Boehringer Ingelheim</i> , Public Summary Document – November 2015 PBAC Meeting, <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/empagliflozin-2-psd-november-2015.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/empagliflozin-2-psd-november-2015.pdf</a> [dostęp: 05.08.2022].
<b>PBS 2015a</b>	Pharmaceutical Benefits Scheme, <i>EMPAGLIFLOZIN oral tablet, 10 mg, 25 mg Jardiance, Boehringer Ingelheim</i> , Public Summary Document – November 2015 PBAC Meeting, <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/empagliflozin-1-psd-november-2015.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/empagliflozin-1-psd-november-2015.pdf</a> [dostęp: 05.08.2022].

<b>PTAC 2021</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, <i>Decision to found two new medicines for type 2 diabetes – Amended with Q&amp;A</i> , 29 January 2021.
<b>PTD 2022</b>	Czupryniak L., <i>Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2022. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego</i> . Current Topics in Diabetes, 2022; 2 (1): 1–134.
<b>RACPG 2020</b>	The Royal Australian College of General Practitioners, <i>Management of type 2 diabetes: A handbook for general practice</i> . East Melbourne, Vic: RACGP, 2020.
<b>WHO 2020</b>	World Health Organization, <i>Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes (HEARTS-D)</i> , 2020 (WHO/UCN/NCD/20.1). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

#### Pozostałe publikacje

<b>Abushanab 2022</b>	Abushanab D., Liew D., Marquina C., Al-Badriyeh D., Ademi Z., <i>Cost-Effectiveness of Empagliflozin and Metformin Combination Versus Standard Care as First-Line Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus</i> , Endocr Pract. 2022; 28(1):16–24.
<b>ADRR 2022</b>	The number of individual cases identified in EudraVigilance for JARDIANCE, <a href="https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&amp;PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&amp;Action=Navigate&amp;P0=1&amp;P1=eq&amp;P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Product%20High%20Level%20Code%22&amp;P3=1+488034">https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&amp;PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&amp;Action=Navigate&amp;P0=1&amp;P1=eq&amp;P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Product%20High%20Level%20Code%22&amp;P3=1+488034</a> [dostęp: 26.07.2022].
<b>AE Jardiance 2022</b>	Aestimo, <i>Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym</i> – Analiza Ekonomiczna, Wersja 1.0, Kraków 2022 r.
<b>AKL Jardiance 2022</b>	Aestimo, <i>Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym</i> – Analiza Kliniczna, Wersja 1.0, Kraków 2022 r.
<b>APD Jardiance 2022</b>	Aestimo, <i>Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym</i> – Analiza Problemu Decyzyjnego, Wersja 1.0, Kraków 2022 r.
<b>AR Jardiance 2022</b>	Aestimo, <i>Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym</i> – Analiza Racjonalizacyjna, Wersja 1.0, Kraków 2022 r.
<b>AWA Forxiga 2020</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu określonym stanem klinicznym</i> . Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4330.9.2020, Warszawa, 03 września 2020 r.
<b>AWA Invokana 2021</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wniosek o objęcie refundacją leku Invokana (kanagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny</i> . Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4230.1.2021, Warszawa, 18 marca 2021 r.
<b>BIA Forxiga 2020</b>	HealthQuest, <i>Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2 – Analiza Wpływu na Budżet Płatnika</i> , Warszawa 2020.
<b>BIA Jardiance 2022</b>	Aestimo, <i>Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym</i> – Analiza Wpływu na Budżet Płatnika, Wersja 1.0, Kraków 2022 r.
<b>ChPL Jardiance 2022</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Jardiance. Ostatnia aktualizacja czerwiec 2022. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 02.08.2022 r].
<b>EMA 2022</b>	European Medicines Agency, CHMP extension of indication variation assessment report – Jardiance, EMA/102340/2022, 27 January 2022, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0060-epar-assessment-report-variation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0060-epar-assessment-report-variation_en.pdf</a> [dostęp: 26.07.2022].
<b>FAERS 2022</b>	FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Public Dashboard, <i>Empagliflozin (G)</i> , <a href="https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/8eef7d83-7945-4091-b349-e5c41ed49f99/state/analysis">https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/8eef7d83-7945-4091-b349-e5c41ed49f99/state/analysis</a> [dostęp: 26.07.2022].
<b>FDA 2016</b>	U.S. Food and Drug Administration, FDA news release, <i>FDA approves Jardiance to reduce cardiovascular death in adults with type 2 diabetes</i> , December 02, 2016, <a href="https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-jardiance-reduce-cardiovascular-death-adults-type-2-diabetes">https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-jardiance-reduce-cardiovascular-death-adults-type-2-diabetes</a> [dostęp 27.07.2022].
<b>FDA 2018</b>	U.S. Food and Drug Administration, Drug Safety Communications, <i>FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes</i> , Safety Announcement [8-29-2018], <a href="https://www.fda.gov/media/115602/download">https://www.fda.gov/media/115602/download</a> [dostęp: 26.07.2022].
<b>FDA 2022</b>	U.S. Food and Drug Administration, FDA Drug Safety Communication, <i>FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections</i> , 3-19-2020 Update; Revised 3-15-2022, <a href="https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-revises-labels-sglt2-inhibitors-diabetes-include-warnings-about-too-much-acid-blood-and-serious">https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-revises-labels-sglt2-inhibitors-diabetes-include-warnings-about-too-much-acid-blood-and-serious</a> [dostęp: 27.07.2022].

<b>Franch-Nadal 2022</b>	Franch-Nadal J. et al., <i>The Cost-Effectiveness of Oral Semaglutide in Spain: A Long-Term Health Economic Analysis Based on the PIONEER Clinical Trials</i> , <i>Adv Ther.</i> 2022 Jul; 39(7):3180–3198.
<b>Gorgojo-Martinez 2020</b>	Gorgojo-Martínez J.J., Ma kin S.J.P., Martín V., Hallén N., Hunt B., <i>Assessing the cost-effectiveness of a once-weekly GLP-1 analogue versus an SGLT-2 inhibitor in the Spanish setting: Once-weekly semaglutide versus empagliflozin</i> , <i>J Med Econ.</i> 2020; 23(2):193–203.
<b>Gourzoulidis 2021</b>	Gourzoulidis G., Tzanetakos C, Ioannidis I. et al., <i>Cost-effectiveness of Empagliflozin Compared with Dapagliflozin for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Established Cardiovascular Disease in Greece</i> , <i>Clin Drug Investig.</i> 2021; 41(4):371–380.
<b>Kaku 2019</b>	Kaku K., Haneda M., Sakamaki H. et al., <i>Cost-effectiveness Analysis of Empagliflozin in Japan Based on Results From the Asian subpopulation in the EMPA-REG OUTCOME Trial</i> , <i>Clin Ther.</i> 2019; 41(10):2021–2040.e11.
<b>Men 2020</b>	Men P., Liu T., Zhai S., <i>Empagliflozin in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with High Cardiovascular Risk: A Model-Based Cost-Utility Analysis in China</i> , <i>Diabetes Metab Syndr Obes.</i> 2020; 13:2823–2831.
<b>Model Jardiance 2022</b>	Model elektroniczny Wnioskodawcy oraz Aestimo, <i>Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – Analiza Wpływu na Budżet Płatnika</i> , Kraków 2022.
<b>NFZ 2019</b>	Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, <i>NFZ o zdrowiu, cukrzyca</i> , Warszawa, listopad 2019 r. <a href="https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-cukrzyca">https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-cukrzyca</a> [dostęp: 02.08.2022 r.]
<b>Nguyen 2018</b>	Nguyen E., Coleman C.I., Nair S., Weeda E.R., <i>Cost-utility of empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk</i> , <i>J Diabetes Complications.</i> 2018; 32(2):210–215.
<b>Obwieszczenie MZ z dnia 21.06.2022 r.</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r.
<b>Ramos 2019</b>	Ramos M., Foos V., Ustyugova A., Hau N., Gandhi P., Lamotte M., <i>Cost-Effectiveness Analysis of Empagliflozin in Comparison to Sitagliptin and Saxagliptin Based on Cardiovascular Outcome Trials in Patients with Type 2 Diabetes and Established Cardiovascular Disease</i> , <i>Diabetes Ther.</i> 2019; 10(6):2153–2167.
<b>Reifsnider 2021</b>	Reifsnider O., Kansal A., Pimple P., Aponte-Ribero V., Brand S., Shetty S., <i>Cost-effectiveness analysis of empagliflozin versus sitagliptin as second-line therapy for treatment in patients with type 2 diabetes in the United States</i> , <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2021; 23(3):791–799.
<b>Reifsnider 2021a</b>	Reifsnider O.S., Kansal A.R., Gandhi P.K. et al., <i>Cost-effectiveness of empagliflozin versus canagliflozin, dapagliflozin, or standard of care in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease</i> , <i>BMJ Open Diabetes Res Care.</i> 2021; 9(1):e001313.
<b>RP Forxiga 2020</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 67/2020 z dnia 18 września 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: u pacjentów stosujących do najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym</i> , Warszawa, 18 września 2020 r.
<b>RP Jardiance 2017</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>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)</i> , Warszawa, 5 maja 2017 r.
<b>RP Jardiance 2022</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 7/2022 z dnia 11 stycznia 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF ≤ 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA</i> , Warszawa, 11 stycznia 2022 r.
<b>SRP Forxiga 2020</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2020 z dnia 14 września 2020 roku w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2</i> , Warszawa, 14 września 2020 r.
<b>SRP Jardiance 2017</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>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</i> , Warszawa, 4 maja 2017 r.
<b>SRP Jardiance 2022</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2022 z dnia 10 stycznia 2022 roku w sprawie oceny leku Jardiance (empagliflozinum) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF ≤ 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA</i> , Warszawa, 10 stycznia 2022 r.

- Szczekliak 2018** Gajewski P. i Szczekliak A., *Interna Szczekliaka*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, wyd. 9.
- Trial Synopsis 2015** Clinical Study Synopsis for Public Disclosure, <https://www.mystudywindow.com/trial/completed/253222/1245-0025> [dostęp: 26.07.2022].
- Uzupełnienie Jardiance 2022** Boehringer Ingelheim Sp. z o. o., *Uzupełnienie analiz kierowane do AOTMiT: "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  $\geq$  55 lat dla mężczyzn,  $\geq$  60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość."* Warszawa, 29.07.2022 r.



## 13. Załączniki

### 13.1. Zestawienie głównych wyników badania *EMPA-REG OUTCOME*

Tabela 51. Zestawienie głównych wyników badania *EMPA-REG OUTCOME*

Punkt końcowy	EMPA	EMPA 10 mg	STD+PBO	EMPA vs STD+PBO	EMPA 10 mg vs STD+PBO
<b>Skuteczność kliniczna</b>					
<b>n/N (%); HR (95% CI)</b>					
Zgon, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita)	269/4687 (5,7)	137/2345 (5,8)	194/2333 (8,3)	<b>0,68 (0,57; 0,82) p &lt; 0,001</b>	<b>0,70 (0,56; 0,87) p = 0,001</b>
Zgon, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita); pacjenci leczeni insuliną	155/2252 (6,9)	81/1132 (7,2)	106/1135 (9,3)	<b>0,72 (0,56; 0,93) p = 0,0099</b>	0,76 (0,57; 1,01) p = 0,0574
<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u> poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)	490/4687 (10,5)	243/2345 (10,4)	282/2333 (12,1)	<b>0,86 (0,74; 0,99); non-inferiority: p &lt; 0,001 superiority: p = 0,04</b>	0,85 (0,72; 1,01), p = 0,07
<u>Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy:</u> poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)	599/4687 (12,8)	300/2345 (12,8)	333/2333 (14,3)	0,89 (0,78; 1,01); non-inferiority: p < 0,001 superiority: p = 0,08	0,89 (0,76; 1,04), p = 0,15
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy (z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu)	265/4687 (5,7)	133/2345 (5,7)	198/2333 (8,5)	<b>0,66 (0,55; 0,79) p &lt; 0,001</b>	<b>0,66 (0,53; 0,83), p &lt; 0,001</b>
Hospitalizacja lub zgon z powodu niewydolności serca	129/4687 (2,8)	62/2345 (2,6)	104/2333 (4,5)	<b>0,61 (0,47; 0,79) p &lt; 0,001</b>	<b>0,59 (0,43; 0,81), p = 0,001</b>
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	126/4687 (2,7)	60/2345 (2,6)	95/2333 (4,1)	<b>0,65 (0,50; 0,85) p = 0,002</b>	<b>0,62 (0,45; 0,86), p = 0,004</b>
Niewydolność serca (stwierdzona przez badacza)	204/4687 (4,4)	106/2345 (4,5)	143/2333 (6,1)	<b>0,70 (0,56; 0,87) p = 0,001</b>	<b>0,73 (0,57; 0,94), p = 0,014</b>
Ciężka niewydolność serca (stwierdzona przez badacza)	192/4687 (4,1)	99/2345 (4,2)	136/2333 (5,8)	<b>0,69 (0,55; 0,86) p = 0,001</b>	<b>0,72 (0,55; 0,93), p = 0,012</b>

Hospitalizacja lub zgon z powodu niewydolności serca; pacjenci z wyjściowym HbA <sub>1c</sub> <7%	16/297 (5,4)	-	15/127 (11,8)	<b>0,44</b> <b>(0,22; 0,89)</b>	-
Hospitalizacja lub zgon z powodu niewydolności serca; pacjenci z wyjściowym HbA <sub>1c</sub> 7%-8%	114/2042 (5,6)	-	86/1029 (8,4)	<b>0,66</b> <b>(0,50; 0,87)</b>	-
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca; pacjenci z wyjściowym HbA <sub>1c</sub> <7%	10/297 (3,4)	-	7/127 (5,5)	0,56 (0,21; 1,48)	-
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca; pacjenci z wyjściowym HbA <sub>1c</sub> 7%-8%	56/2042 (2,7)	-	43/1029 (4,2)	<b>0,66</b> <b>(0,44; 0,98)</b>	-
Zdarzenie m kronaczyniowe (MV) – złożony punkt końcowy	577/4132 (14,0)	bd.	424/2068 (20,5)	<b>0,62</b> <b>(0,54; 0,70)</b> <b>p &lt; 0,001</b>	bd.
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii lub zgon sercowo-naczyniowy	675 (16,2)/4179	bd./2055	497/2102 (2061 dla porównania z EMPA 10 mg lub 25 mg) (23,6)	<b>0,61</b> <b>(0,55; 0,69)</b> <b>p &lt; 0,001</b>	<b>0,62</b> <b>(0,54; 0,72)</b> <b>p &lt; 0,001</b>
Zgon z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową	97/4687 (2,1)	bd./2345	57/2333 (2,4)	0,84 (0,60; 1,16) p = 0,285	bd.
Hospitalizacja (bez względu na przyczynę)	1725/4687 (36,8)	828/2345 (35,3)	925/2333 (39,6)	<b>0,89</b> <b>(0,82; 0,96)</b> <b>p = 0,003</b>	<b>0,84</b> <b>(0,77; 0,92)</b> <b>p &lt; 0,001</b>
<b>n/N (%); RR (95% CI)</b>					
Dodanie leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja dotychczasowego leczenia w fazie leczenia	1523/4687 (32,5)	779/2345 (33,2)	1264/2333 (54,2)	<b>0,60</b> <b>(0,57; 0,63)</b> <b>NNT = 5 (5; 6)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>0,61</b> <b>(0,57; 0,66)</b> <b>NNT = 5 (5; 6)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
Dodanie leku hipotensyjnego	1903/4687 (40,6)	bd.	1106/2333 (47,4)	<b>0,86</b> <b>(0,81; 0,90)</b> <b>NNT = 15 (11; 24)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	bd.
Dodanie leku hipolipemizującego; N odpowiednio 4687 vs 2333	1245/4687 (26,6)	bd.	643/2333 (27,6)	0,96 (0,89; 1,05) p = 0,3732	bd.
Dodanie leku przeciwzakrzepowego	1179/4687 (25,2)	bd.	623/2333 (26,7)	0,94 (0,87; 1,02) p = 0,1603	bd.
<b>średnia (SE); MD (95% CI)</b>					
Średnia zmiana zawartości HbA <sub>1c</sub> [%]; 164 tygodni; N odpowiednio bd. vs 1006 vs 1043 vs 962	bd.	-0,29 (0,03)	0,03 (0,03)	bd.	<b>-0,31</b> <b>(-0,40; -0,23)</b> <b>p &lt; 0,001</b>
Średnia zmiana zawartości HbA <sub>1c</sub> [%]; 164 tygodni; pacjenci leczenia insuliną; N odpowiednio bd. vs 449 vs 455 vs 422	bd.	-0,16 (0,05)	0,08 (0,05)	bd.	<b>-0,24</b> <b>(-0,37; -0,11);</b> <b>p = 0,0004</b>

Średnia zmiana stężenia FPG [mg/dl]; 164 tygodnie; N odpowiednio bd. vs 1012 vs 1053 vs 965	bd.	-3,6 (1,4)	4,7 (1,4)	bd.	<b>-8,2</b> <b>(-12,0; -4,5)</b> <b>p &lt; 0,001</b>
Średnia zmiana masy ciała [kg]; 164 tygodnie; N odpowiednio bd. vs 1298 vs 1335 vs 1239	bd.	-2,4 (0,1)	-0,8 (0,1)	bd.	<b>-1,60</b> <b>(-1,97; -1,23)</b> <b>p &lt; 0,001</b>
Średnia zmiana masy ciała [kg]; 164 tygodnie; pacjenci leczeni insuliną; N odpowiednio bd. vs 596 vs 616 vs 573	bd.	-2,2 (0,2)	-0,3 (0,2)	bd.	<b>-1,9</b> <b>(-2,5; -1,4);</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
<b>Bezpieczeństwo</b>					
<b>n (%); RR (95% CI), N odpowiednio 4687 vs 2345 vs 2342 vs 2333</b>					
Zdarzenie niepożądane (dowolne)	4230 (90,2)	2112 (90,1)	2139 (91,7)	<b>0,98</b> <b>(0,97; 1,00)</b> <b>NNT = 70 (36; 3449)</b> <b>p = 0,0450</b>	0,98 (0,96; 1,00) p = 0,0544
Poważne zdarzenie niepożądane ( <i>severe adverse event</i> )	1100 (23,5)	536 (22,9)	592 (25,4)	0,92 (0,85; 1,01) p = 0,0775	<b>0,90</b> <b>(0,81; 1,00)</b> <b>NNT = 40 (21; 1491)</b> <b>p = 0,0443</b>
Ciężkie zdarzenie niepożądane ( <i>serious adverse event</i> )	1789 (38,2)	876 (37,4)	988 (42,3)	<b>0,90</b> <b>(0,85; 0,96)</b> <b>NNT = 24 (16; 58)</b> <b>p = 0,0007</b>	<b>0,88</b> <b>(0,82; 0,95)</b> <b>NNT = 21 (13; 46)</b> <b>p = 0,0005</b>
Ciężkie zdarzenie niepożądane – zgon	176 (3,8)	97 (4,1)	119 (5,1)	<b>0,74</b> <b>(0,59; 0,92)</b> <b>NNT = 75 (42; 334)</b> <b>p = 0,0083</b>	0,81 (0,62; 1,05) p = 0,1169
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	813 (17,3)	416 (17,7)	453 (19,4)	<b>0,89</b> <b>(0,81; 0,99)</b> <b>NNT = 49 (25; 745)</b> <b>p = 0,0329</b>	0,91 (0,81; 1,03) p = 0,1405
Potwierdzony epizod hipoglikemii	1303 (27,8)	656 (28,0)	650 (27,9)	1,00 (0,92; 1,08) p = 0,9573	1,00 (0,92; 1,10) p = 0,9312
Potwierdzony epizod hipoglikemii wymagający pomocy medycznej	63 (1,3)	33 (1,4)	36 (1,5)	0,87 (0,58; 1,31) p = 0,5057	0,91 (0,57; 1,46) p = 0,7001
Zakażenie dróg moczowych	842 (18,0)	426 (18,2)	423 (18,1)	0,99 (0,89; 1,10) p = 0,8641	1,00 (0,89; 1,13) p = 0,9751
Zakażenie dróg moczowych (mężczyźni); N odpowiednio 3336 vs 1653 vs 1683 vs 1680	350 (10,5)	180 (10,9)	158 (9,4)	1,12 (0,93; 1,33) p = 0,2297	1,16 (0,95; 1,42) p = 0,1562
Zakażenie dróg moczowych (kobiety); N odpowiednio 1351 vs 693 vs 659 vs 653	492 (36,4)	246 (35,5)	265 (40,6)	0,90 (0,80; 1,01) p = 0,0686	0,88 (0,76; 1,00) p = 0,0576
Pow klane zakażenie dróg moczowych	82 (1,7)	34 (1,4)	41 (1,8)	1,00 (0,69; 1,44) p = 0,9811	0,83 (0,53; 1,30) p = 0,4032
Zakażenie dróg moczowych	29 (0,6)	13 (0,6)	16 (0,7)	0,90 (0,49; 1,66) p = 0,7402	0,81 (0,39; 1,68) p = 0,5676
Urosepsa (posocznica moczowa)	17 (0,4)	6 (0,3)	3 (0,1)	2,82 (0,83; 9,62) p = 0,0975	1,99 (0,50; 7,95) p = 0,3301

Odmiedniczkowe zapalenie nerek	13 (0,3)	3 (0,1)	4 (0,2)	1,62 (0,53; 4,96) p = 0,3997	0,75 (0,17; 3,33) p = 0,7012
Przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek	10 (0,2)	4 (0,2)	10 (0,4)	0,50 (0,21; 1,19) p = 0,1182	0,40 (0,12; 1,27) p = 0,1189
Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	8 (0,2)	7 (0,3)	6 (0,3)	0,66 (0,23; 1,91) p = 0,4473	1,16 (0,39; 3,45) p = 0,7885
Zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,1)	0,10 (0,00; 2,07) p = 0,1364	0,20 (0,01; 4,14) p = 0,2972
Zakażenie nerek	4 (0,1)	1 (0,0)	2 (0,1)	1,00 (0,18; 5,43) p = 0,9959	0,50 (0,05; 5,48) p = 0,5685
Grzybicze zakażenie dróg moczowych	3 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3,49 (0,18; 67,44) p = 0,4089	0,99 (0,02; 50,12) p = 0,9980
Bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2713	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,4990
Zapalenie pęcherza moczowego wywołane przez pałeczkę okrężnicy	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2713	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,4990
Zakażenie dróg moczowych wywołane przez pałeczkę ropy błękitnej	1 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,49 (0,06; 36,65) p = 0,8059	0,99 (0,02; 50,12) p = 0,9980
Gruczołowe zapalenie pęcherza moczowego	1 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,49 (0,06; 36,65) p = 0,8059	0,99 (0,02; 50,12) p = 0,9980
Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2713	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,4990
Zapalenie nerek	1 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)	1,49 (0,06; 36,65) p = 0,8059	2,98 (0,12; 73,23) p = 0,5030
Zakażenie narządów płciowych	301 (6,4)	153 (6,5)	42 (1,8)	<b>3,57</b> <b>(2,59; 4,91)</b> <b>NNH = 22 (19; 27)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>3,62</b> <b>(2,59; 5,07)</b> <b>NNH = 22 (18; 28)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
Zakażenie narządów płciowych (mężczyźni); N odpowiednio 3336 vs 1653 vs 1683 vs 1680	166 (5,0)	89 (5,4)	25 (1,5)	<b>3,34</b> <b>(2,21; 5,07)</b> <b>NNH = 29 (23; 40)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>3,62</b> <b>(2,33; 5,61)</b> <b>NNH = 26 (20; 38)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
Zakażenie narządów płciowych (kobiety); N odpowiednio 1351 vs 693 vs 659 vs 653	135 (10,0)	64 (9,2)	17 (2,6)	<b>3,84</b> <b>(2,34; 6,30)</b> <b>NNH = 14 (11; 19)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>3,55</b> <b>(2,10; 6,00)</b> <b>NNH = 16 (11; 25)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
Zmniejszenie objętości płynów	239 (5,1)	115 (4,9)	115 (4,9)	1,03 (0,83; 1,28) p = 0,7593	0,99 (0,77; 1,28) p = 0,9682
Ostra niewydolność nerek	246 (5,2)	121 (5,2)	155 (6,6)	<b>0,79</b> <b>(0,65; 0,96)</b> <b>NNT = 72 (39; 501)</b> <b>p = 0,0177</b>	<b>0,78</b> <b>(0,62; 0,98)</b> <b>NNT = 68 (36; 748)</b> <b>p = 0,0318</b>
Ostre uszkodzenie nerek	45 (1,0)	26 (1,1)	37 (1,6)	<b>0,61</b> <b>(0,39; 0,93)</b> <b>NNT = 160 (84; 2123)</b> <b>p = 0,0228</b>	0,70 (0,42; 1,15) p = 0,1591
Obrzęk	212 (4,5)	bd.	216 (9,3)	<b>0,49</b> <b>(0,41; 0,59)</b>	bd.

				<b>NNT = 22 (17; 30)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	
Cukrzycowa kwasica ketonowa	4 (0,1)	3 (0,1)	1 (0,0)	1,99 (0,22; 17,80) p = 0,5378	2,98 (0,31; 28,67) p = 0,3435
Incydent zakrzepowo-zatorowy	30 (0,6)	9 (0,4)	20 (0,9)	0,75 (0,42; 1,31) p = 0,3096	<b>0,45 (0,20; 0,98)</b> <b>NNT = 212 (109; 4276)</b> <b>p = 0,0447</b>
Złamanie kości	179 (3,8)	92 (3,9)	91 (3,9)	0,98 (0,76; 1,25) p = 0,8672	1,01 (0,76; 1,34) p = 0,9681
Hiperkaliemia	93 (2,0)	bd.	78 (3,3)	<b>0,59 (0,44; 0,80)</b> <b>NNT = 74 (46; 190)</b> <b>p = 0,0006</b>	bd.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Aestimo, *Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym* – Analiza Kliniczna, Wersja 1.0, Kraków 2022, s. 198-204.

## **Aneks 1. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Ograniczenia założeń analiz Wnioskodawcy względem wytycznych HTA zawarto w poszczególnych rozdziałach AWA.