



Rekomendacja nr 132/2023

z dnia 21 listopada 2023 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Jardiance,
Empagliflozinum, we wskazaniu: przewlekła choroba nerek
u dorosłych pacjentów z: eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m²
do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB
co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania
takiej terapii lub eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90
ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących
leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub
z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii.**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance, empagliflozinum, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909991138509 do stosowania we wskazaniu: przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z: eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii, w ramach istniejącej grupy limitowej 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny, z poziomem odpłatności dla pacjenta 30%, dostępnych w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, pod warunkiem zawężenia wskazania do populacji z eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii oraz wdrożeniu instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowity wpływ na budżet płatnika.

Uzasadnienie rekomendacji

Analizę kliniczną oparto o wyniki badania RCT EMPA-KIDNEY, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo empagliflozyny jako terapii dodanej do terapii standardowej (EMPA+SoC) z placebo jako leczenia dodanego do terapii standardowej (PLC+SoC). Ponadto uwzględniono wyniki porównania pośredniego EMPA+SoC vs. DAPA (dapagliflozyna)+SoC przeprowadzonego metodą Buchera na podstawie wyników dwóch badań: EMPA-KIDNEY (EMPA vs PLC) oraz badania DAPA-CKD (EMPA+SoC vs PLC+SoC).

Wyniki uzyskane w badaniu EMPA-KIDNEY w grupie leczonych EMPA w porównaniu do placebo wskazują na istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego definiowanego jako czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia: progresja choroby nerek - zdefiniowana jako schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczepienie nerki), trwałe spadki eGFR do <10 ml/min/1,73 m², trwałe spadki eGFR o $\geq 40\%$, zgon z przyczyn nerkowych lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Jednak analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami, takimi jak: niepewność wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania terapii empagliflozyną dłużej niż 104 tygodnie; brak możliwości przeprowadzenia ilościowej metaanalizy wyników dla odnalezionych 3 pierwotnych badań RCT oceniających wnioskowaną terapię empagliflozyną z wyłącznym, standardowym leczeniem opartym na ACEi/ARB bez udziału inhibitora SGLT2i z uwagi na istotne różnice. Dodatkowo populacja włączona do badania EMPA-KIDNEY była węższa od populacji wnioskowanej. Populacja wnioskowana obejmuje dodatkowo pacjentów z eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m² do <90 ml/min/1,73 m² i albuminurią (wyrażoną stosunkiem albuminy do kreatyniny w moczu (uACR) ≥ 30 do < 200 mg/g). Są to pacjenci o mniejszym ryzyku następstw klinicznych w przebiegu PChN. Ponadto nie odnaleziono publikacji dotyczących efektywności praktycznej dla empagliflozyny, co skutkuje brakiem możliwości odniesienia wyników z badań klinicznych do rzeczywistej praktyki klinicznej.

Przedstawiona analiza kosztów użyteczności wykazała, że zastosowanie produktu leczniczego Jardiance w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego jest

Wg oszacowań analizy wpływu na budżet, objęcie refundacją produktu Jardiance będzie wiązać się ze wydatków z perspektywy płatnika publicznego

Podstawowa niepewność oszacowań związana jest z założeniem dotyczącym liczebności populacji docelowej. Ze względu na ryzyko niedoszacowania populacji zasadne jest wdrożenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy całkowite wydatki z budżetu płatnika na finansowanie ocenianego produktu leczniczego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Jardiance (empagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909991138509; proponowana cena zbytu netto: ;

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta

Problem zdrowotny

Przewlekła choroba nerek (PChN) zgodnie z definicją KDIGO (ang. *Kidney Disease Improving Global Outcome*) to utrzymujące się >3 miesiące nieprawidłowości strukturalne lub czynnościowe nerek niosące konsekwencje dla zdrowia pacjenta w zakresie zarówno jakości życia (w tym także trwałe i okresowe niezdolności do pracy z powodu PChN), jak i ryzyka przedwczesnego zgonu (Forum Zaburzeń Metabolicznych 2011). PChN jest klasyfikowane głównie na podstawie przyczyny, kategorii

GFR (przesączanie kłębuszkowe, G1-G5) oraz albuminurii (wskaźnik zwiększonej przepuszczalności bariery, A1-A3). Kategoria G5 to schyłkowa niewydolność nerek (SNN) lub mocznica. Zgodnie z kryteriami rozpoznania przewlekłej choroby nerek (KDIGO 2012), rozpoznanie obejmuje pacjentów z kategorią GFR od G3a do G5 (eGFR¹ <60 ml/min/1,73 m²) oraz przewlekłą albuminurią w kategorii A2 i A3 (ACR ≥30 mg/g).

Na ogół GFR ulega zmniejszeniu o ok. 1-2 ml/min/1,73 m² rocznie. U chorych na cukrzycę postęp choroby może następować szybciej, do 12 ml/min/1,73 m² rocznie.

Rokowanie zależy od stadium PChN, wielkości albuminurii, postępu choroby podstawowej, występowania czynników przyspieszających postęp choroby oraz wdrożonego postępowania leczniczego.

Najczęściej chorzy umierają z powodów sercowo-naczyniowych i zakażeń. Spośród chorych leczonych nerkozastępczo rocznie umiera 10-15% osób.

Chorzy na PChN najczęściej umierają z powodów sercowo-naczyniowych i zakażeń. Spośród chorych leczonych nerkozastępczo rocznie umiera 10-15% osób.

Wg danych NFZ w 2022 r. łącznie zidentyfikowano 230 718 pacjentów leczonych z powodu przewlekłej niewydolności nerek.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne w leczeniu pacjentów z PChN (z lub bez cukrzycy) w pierwszej kolejności wskazują na możliwość stosowania ACEi lub ARB, a także możliwość stosowania inhibitorów SGLT-2 (mogą być stosowane w połączeniu z ACEi lub ARB, a także w monoterapii).

Eksperti wskazują, że obecnie u pacjentów stosowane są inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, blokery receptora angiotensyny, statyny, flozyny i inhibitory receptora mineralokortykosteroidowego.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r. obecnie w leczeniu PChN finansowane są inhibitory konwertazy angiotensyny w ramach grupy limitowej 44.0 oraz antagoniści angiotensyny II w ramach grupy limitowej 45.0. Do dnia 31.10.2023 r. dapagliflozyna (Forxiga) refundowana była we wskazaniu: przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR <60 ml/min/1.73m², albuminurią ≥200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Za komparator odpowiedni dla analizowanego wskazania uznano kontynuację dotychczasowej terapii standardowej (SoC), w ramach której wykorzystywane mogą być m.in. leki z grupy ACEi (inhibitory konwertazy angiotensyny) i ARB (antagoniści receptora angiotensyny). Dodatkowo jako komparator wskazano dapagliflozynę, jako terapię dodaną do SoC. Wybór uznaje się za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym (IC₅₀ wynosi 1,3 nmol) i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Jardiance jest wskazany do stosowania w leczeniu cukrzycy typu 2, przewlekłej niewydolności serca oraz przewlekłej choroby nerek.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) zostało zawężone względem wskazania rejestracyjnego.

¹ eGFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*)

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Do analizy oceny skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny (EMPA) włączono badanie kliniczne z randomizacją (RCT) EMPA-KIDNEY, w którym porównywano stosowanie EMPA jako terapii dodanej do terapii standardowej z placebo jako leczenie dodane do terapii standardowej (PLC+SoC), u dorosłych pacjentów z PChN z ryzykiem progresji choroby nerek, współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) od ≥ 20 i < 45 ml/min/1,73 m², niezależnie od poziomu albuminurii lub eGFR od ≥ 45 do < 90 ml/min/1,73 m² przy uACR ≥ 200 mg/g. Do badania włączono 3304 pacjentów do grupy EMPA oraz 3305 do grupy PLC. Mediana okresu obserwacji wyniosła 2 lata. Jakość badania oceniono na 5 pkt wg skali Jadad. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration zostało ocenione na niskie we wszystkich domenach.

W związku z brakiem badań umożliwiających porównanie bezpośrednie EMPA vs dapagliflozyny (DAPA) przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera na podstawie wyników badania EMPA-KIDNEY (porównanie EMPA+SoC vs PLC+SoC) oraz badania DAPA-CKD (porównanie DAPA+SoC vs PLC+SoC).

Skuteczność kliniczna

EMPA-KIDNEY

W grupie przyjmującej EMPA+SoC w porównaniu do grupy przyjmującej PLC+SoC wykazano istotnie statystycznie różnice w zakresie:

- progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy, złożony punkt końcowy):
 - o zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 28% względem PLC: 13,1% vs 16,9%; HR=0,72 (95% CI: 0,64; 0,82);

w podgrupach wg wyjściowych wartości eGFR [ml/min/1,73 m²]



w podgrupach wg wyjściowych wartości uACR [mg/g]



- progresji choroby nerek:
 - o redukcja ryzyka progresji choroby nerek o 29% względem PLC: 11,6% vs 15,2%; HR=0,71 (95% CI: 0,62; 0,81) (złożony punkt końcowy);

- redukcja ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki) o 33 % względem PLC: 3,3% vs 4,8%; HR=0,67 (95%CI: 0,52; 0,85);
- redukcja ryzyka trwałego spadku eGFR do <10 ml/min/1,73 m² o 31% względem PLC: 3,5% vs 5,1%; HR=0,69 (95%CI: 0,54; 0,87);
- redukcja ryzyka trwałego spadku wartości eGFR o ≥40% względem wartości wyjściowej o 30% względem PLC: 10,9% vs 14,3%; HR=0,70 (95%CI: 0,61; 0,81);
- redukcja ryzyka schyłkowej niewydolność nerek, trwałego spadku eGFR do <10 ml/min/1,73 m² lub zgonu z przyczyn nerkowych o 31% względem PLC: 4,8% vs 6,7%; HR=0,69 (95%CI: 0,56; 0,85) (wariant złożonego punktu końcowego);
- hospitalizacji bez względu na przyczynę:
 - zmniejszenie ryzyka pierwszej jak i kolejnych hospitalizacji bez względu na ich przyczynę o 14% względem PLC: 24,8 vs 29,2 zdarzeń/ 100 pacjento-lat; HR=0,86 (95% CI: 0,78; 0,95);
- schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych:
 - zmniejszenie ryzyka o 27% względem PLC: 4,9% vs 6,6%; HR=0,73 (95%CI: 0,59; 0,89);
- schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu:
 - zmniejszenie ryzyka o 20% względem PLC: 7,4% vs 9,0%; HR=0,80 (95%CI: 0,67; 0,94);
- progresji choroby nerek lub zgonu:
 - zmniejszenie ryzyka o 25% względem PLC: 15,1% vs 18,9%; HR=0,75 (95%CI: 0,67; 0,84);
- zmiany wartości eGFR:
 - w całym okresie obserwacji odnotowano średnioroczny spadek eGFR (*total slope*) o 2,16 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej empagliflozyną i o 2,92 ml/min/1,73 m² w grupie kontrolnej. Średnia różnica w ubytku eGFR pomiędzy grupami wynosiła MD=0,75 (95% CI: 0,54; 0,96) ml/min/1,73 m²/rok;
 - w trakcie leczenia od momentu ukończenia 2 miesięcy leczenia empagliflozyną/placebo (*long-term slope*) średnioroczny spadek wartości eGFR wynosił 1,37 ml/min/1,73 m² u leczonych empagliflozyną i 2,75 ml/min/1,73 m² w grupie przyjmującej placebo. Średnia różnica w ubytku eGFR pomiędzy grupami wynosiła MD=1,37 (95% CI: 1,16; 1,59) ml/min/1,73 m²/rok;
- nasilenia albuminurii (uACR):
 - średnia geometryczna wartości uACR w okresie obserwacji była o 19% niższa u leczonych EMPA niż u leczonych PLC; MD = -19% (95% CI: -23%; -15%);
- stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c):
 - średnio stężenie HbA1c było niższe u pacjentów leczonych EMPA o 0,39 (95% CI: 0,01; 0,77) mmol/mol w porównaniu do chorych przyjmujących PLC;

[REDAKTOWANE]

Nie odnotowano różnic istotnie statystycznie dla porównania EMPA vs PLC w zakresie:

- zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych;

- [REDAKTOWANE]
- hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych;
 - zgonu (bez względu na przyczynę; według przyczyny; z przyczyn nerkowych; z przyczyn sercowo-naczyniowych);
 - poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych;
 - dny moczanowej;
 - nowej rozpoznanej cukrzycy;

Porównanie pośrednie EMPA (EMPA-KIDNEY) vs DAPA (DAPA-CKD)

Przeprowadzone porównanie pośrednie dla porównania EMPA vs DAPA nie wykazało różnic istotnych statystycznie dla wszystkich analizowanych punktów końcowych tj.:

- progresja choroby nerek ze składową spadku eGFR o $\geq 40\%$, [REDAKTOWANE];
- schyłkowa niewydolność nerek wg definicji z badania EMPA-KIDNEY;
- [REDAKTOWANE];
- trwały spadek eGFR do wartości odpowiadającej schyłkowej niewydolności nerek;
- zgon z przyczyn nerkowych;
- średnioroczna zmiana wartości eGFR w całym okresie obserwacji (total slope);
- [REDAKTOWANE];
- hospitalizacje (bez względu na przyczynę, z powodu niewydolności serca, z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych)
- zgon (bez względu na przyczynę, z przyczyn sercowo-naczyniowych);
- poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Bezpieczeństwo

EMPA-KIDNEY

W ramach klas MedDRA SOC wystąpiły istotnie statystyczne różnice na korzyść EMPA w odniesieniu do:

- ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE, ang. Serious Adverse Events):
 - ogółem: RR=0,94 (95% CI: 0,88; 1,00);
 - zaburzenia naczyniowe: RR=0,69 (95%CI: 0,48; 1,00);
 - procedury medyczne i chirurgiczne: RR=0,84 (95%: 0,72; 0,98);
- hospitalizacji wg przyczyn:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: RR=0,57 (95%CI: 0,33; 0,99);
- procedury medyczne i chirurgiczne: RR=0,84 (95CI: 0,71; 0,99).

W pozostałych kategoriach częstości SAEs i przyczyn hospitalizacji wyniki były zbliżone w obu grupach lub liczba zdarzeń była zbyt niska do przeprowadzenia wiarygodnego wnioskowania

Ogółem leczenie w grupie empagliflozyny przerywało 16,9%, a w grupie kontrolnej 19,4% pacjentów. Odnotowana różnica na korzyść empagliflozyny była istotna statystycznie: RR=0,87 (95% CI: 0,79; 0,96). Istotnie częściej w grupie EMPA w porównaniu z grupą placebo stwierdzano przerywanie leczenia z powodu nieciężkiego zakażenia lub zarażenia pasożytniczego: 0,6% vs 0,2%; RR=2,72 (95% CI: 1,14; 6,45). W pozostałych przypadkach różnice nie były istotne statystycznie.

Porównanie pośrednie EMPA (EMPA-KIDNEY) vs DAPA (DAPA-CKD)

Wynik porównania pośredniego potwierdza brak istotnych różnic pomiędzy empagliflozyną a dapagliflozyną w ryzyku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia, przerwania leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego, przerwania leczenia z innej przyczyny niż zdarzenie niepożądane.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Wg danych z bazy VigiBase (WHO) całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych dla produktu leczniczego Jardiance od czasu wprowadzenia leku na rynek to 33 477. Większość raportowanych potencjalnych działań niepożądanych stanowiły epizody należące do grupy zakażenia i zarażenia pasożytnicze (15% wszystkich ADRs, w tym najczęściej: zakażenia grzybicze – 1 765, zakażenie dróg moczowych – 1 697, martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera) – 531). Kolejno najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane to zaburzenia metabolizmu i odżywiania (12% wszystkich ADRs, w tym najczęściej: cukrzycowa kwasica ketonowa – 2456, kwasica ketonowa – 964, cukrzycowa kwasica ketonowa o normalnej zawartości glukozy we krwi – 870) i zaburzenia badań diagnostycznych (11% wszystkich ADRs, w tym najczęściej: spadek masy ciała – 1 550, zwiększenie stężenia glukozy we krwi – 1 317, zwiększenie poziomu hemoglobiny glikowanej - 567).

Zgodnie z danymi ADRReports u chorych leczonych Jardiance najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były działania należące do grupy: zaburzenia metabolizmu i odżywiania – 5 242, zakażenia i zarażenia pasożytnicze – 4 633 i zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania - 2 476.

W bazie FDA odnotowano łącznie 24 227 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 13 142 przypadków ciężkich (ang. serious cases) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 769 zgony. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu produktu leczniczego Jardiance, należały (przedstawiono 5 najczęstszych): cukrzycowa kwasica ketonowa – 2 817 (11,63%), zakażenia grzybicze – 1 511 (6,24%), zwiększenie stężenia glukozy we krwi – 1 297 (5,35%), spadek masy ciała – 1 181 (4,87%) oraz kwasica ketonowa – 1 127 (4,65%).

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak możliwości przeprowadzenia ilościowej metaanalizy wyników dla odnalezionych 3 pierwotnych badań RCT oceniających wnioskowaną terapię empagliflozyną z głównym komparatorem, tj. wyłącznym, standardowym leczeniem opartym na ACEi/ARB bez udziału inhibitora SGLT2i (EMPA-KIDNEY, EMPA-REG RENAL, EMPRA) z uwagi na istotne różnice. Ponadto nie odnaleziono żadnego badania klinicznego bezpośrednio porównującego wnioskowaną terapię empagliflozyną z dapagliflozyną.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 zł (3 x 63 460 zł).

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

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono:

- dla porównania EMPA+SoC vs SoC analizę użyteczności kosztów (CUA),
- dla porównania EMPA+SoC vs DAPA+SoC analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Przyjęto dożywni horyzont czasowy dla CUA oraz roczny dla przeprowadzonej analizy CMA. Porównania przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Uwzględniono koszty analizowanych leków, stanów zdrowia PChN wg KDIGO, koszt zdarzeń i powikłań klinicznych. Dodatkowo w ramach analizy CMA określono koszty DAPA.

W analizie podstawowej CUA uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. Ze względu na długość przyjętego horyzontu czasowego w CMA nie dyskontowano kosztów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy:

- stosowanie EMPA+SoC w miejsce SoC jest [redacted] z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej [redacted] Oszacowane wartości ICUR znajdują się [redacted] progu opłacalności;
- stosowanie EMPA+SoC jest [redacted] od DAPA+SoC [redacted] odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej. W wariantach [redacted] EMPA+SoC jest [redacted] od DAPA+SoC o [redacted] z perspektywy NFZ oraz EMPA+SoC jest [redacted] od DAPA+SoC o [redacted] z perspektywy wspólnej.

Progowa cena zbytu netto z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) [redacted]
odpowiednio [redacted]

W ramach CUA wnioskodawca przedstawił deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W jednokierunkowej analizie wrażliwości [redacted]

[redacted] Wyniki analizy probabilistycznej wskazują, iż prawdopodobieństwo dodania produktu EMPA do SoC stanowi strategię kosztowo-użyteczną przy gotowości do płacenia w wysokości 175 926 PLN/QALY wynosi [redacted] z perspektywy NFZ w wariancie analizy z uwzględnieniem RSS.

W ramach CMA przeprowadzono jednokierunkową oraz deterministyczną analizę wrażliwości. [redacted]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy ekonomicznej wynikają z niepewności związanych z analizą kliniczną.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.);

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

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości EMPA+SoC nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. SoC) nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie

w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent).

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDAKTOWANO] roku analizy w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują [REDAKTOWANO]

– z perspektywy NFZ:

[REDAKTOWANO]:

- [REDAKTOWANO] w I roku refundacji;
- [REDAKTOWANO] w II roku refundacji;

[REDAKTOWANO]

- ok. 30,4 mln zł w I roku refundacji;
- ok. 32,6 mln zł w II roku refundacji;

– z perspektywy wspólnej:

[REDAKTOWANO]:

- [REDAKTOWANO] w I roku refundacji;
- [REDAKTOWANO] w II roku refundacji;

[REDAKTOWANO]

- ok. 46,3 mln zł w I roku refundacji;
- ok. 55,8 mln zł w II roku refundacji.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie tylko kosztu leku Jardiance w wariantcie [REDAKTOWANO] wyniosą:

- [REDAKTOWANO] w I roku refundacji;
- [REDAKTOWANO] w II roku refundacji.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy są założenia dotyczące liczebności populacji. W związku z brakiem szczegółowych danych dotyczących liczebności chorych na PChN z eGFR w zakresie 20-29 ml/min/1,73 m², liczebność populacji i związane z nią wydatki płatnika publicznego mogą być wyższe niż oszacowane w analizach wnioskodawcy.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANO]

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie zakładające

Oszacowane oszczędności NFZ wynikające z wdrożenia zaproponowanego rozwiązania, pozwolą na uwolnienie środków finansowych płatnika publicznego w wysokości

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono dwa dokumenty, które odnosiły się do możliwości stosowania SGLT-2 u pacjentów z PChN bez względu na współistnienie cukrzycy (UKKA 2021, PTN 2023). Pozostałe organizacje wskazują na zastosowanie SGLT-2 u pacjentów z PChN i współistniejącą cukrzycą (ESC 2023, ADA 2023, NICE 2021, KDIGO 2012/2020, KDIGO 2022, PTN 2020, AHA 2020, ERA/EDTA 2019).

Wytyczne w leczeniu pacjentów z PChN (z lub bez cukrzycy) w pierwszej kolejności wskazują na możliwość stosowania ACEi lub ARB. We wszystkich wytycznych wskazuje się na możliwość stosowania inhibitorów SGLT-2 (mogą być stosowane w połączeniu z ACEi lub ARB, a także w monoterapii).

Wytyczne UKKA 2021 wskazały na możliwość stosowania inhibitorów SGLT-2 w populacji pacjentów z chorobą nerek ($eGFR \geq 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), zarówno z, jak i bez towarzyszącej cukrzycy typu 2. Leki z tej grupy rekomendowane są u pacjentów z $UAC \geq 25 \text{ mg/mmol}$, przy czym powinny być stosowane w skojarzeniu z pojedynczym lekiem blokującym układ renina-angiotensyna-aldosteron, jeśli nie ma do nich przeciwwskazań. Leczenie inhibitorami SGLT-2 powinno być kontynuowane do momentu rozpoczęcia dializoterapii lub przeszczepu nerki.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących Jardiance w ocenianym wskazaniu.

Odnaleziono informacje, iż produkt leczniczy Jardiance w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek podlega obecnie ocenie przez NICE (oczekiwana data publikacji rekomendacji: 20.12.2023 r.), w Niemczech przez GBA (oczekiwana data publikacji decyzji: luty 2024 r.) oraz Nowej Zelandii przez PHARMAC (brak przewidywanej daty wydania decyzji). Dodatkowo na stronie AWMSG odnaleziono informację, iż lek Jardiance w leczeniu PChN u dorosłych pacjentów podlega wykluczeniu ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE .

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12 września 2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma PLR.4500.1587.2023.2.ELA), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu

leczniczego Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powl., 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909991138509, we wskazaniu: przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z: eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii., na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 131/2023 z dnia 20 listopada 2023 roku w sprawie oceny leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek.

ZASTĘPCA PREZESA

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2023 z dnia 20 listopada 2023 roku w sprawie oceny leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek;
2. Raport nr OT.423.0.20.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z: eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii”. Data ukończenia: 9 listopada 2023 r.