



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.22.2023

Data ukończenia: 23 listopada 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Boehringer Ingelheim International GmbH).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Boehringer Ingelheim International GmbH 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. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Boehringer Ingelheim International GmbH

Dane określone **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. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

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

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

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AstraZeneca AB, Janssen-Cilag International NV)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (AstraZeneca AB, Janssen-Cilag International NV).

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB, Janssen-Cilag International NV

Dane określone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen-Cilag International NV, AstraZeneca AB, Boehringer Ingelheim Sp. z o.o).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Janssen-Cilag International NV, AstraZeneca AB, Boehringer Ingelheim Sp. z o.o) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Janssen-Cilag International NV, AstraZeneca AB, Boehringer Ingelheim Sp. z o.o).

Wykaz wybranych skrótów

3P-MACE	Złożony punkt końcowy obejmujący główne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. 3-Point Major Adverse Cardiovascular Endpoint): wystąpienie zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca niezakończonego zgonem lub udaru mózgu niezakończonego zgonem
4P-MACE	Złożony punkt końcowy obejmujący główne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. 4-Point Major Adverse Cardiovascular Endpoint) składający się z 3P-MACE i hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej
AACE	Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologii Klinicznej (ang. American Association of Clinical Endocrinologists)
ACC	American College of Cardiology
ACE/ACEi	Inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitor),
ADA	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. American Diabetes Association)
ADS	Australijskie Towarzystwo Diabetologiczne
AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AESI	Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji
AHA	American Heart Association
AKL	Analiza kliniczna
ALP	Fosfataza alkaliczna
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AR	Analiza racjonalizacyjna
ARB	Antagoniści receptora angiotensyny (ang. angiotensin receptor blocker)
ASCVD	Arteriosklerotyczna choroba układu krążenia (ang. atherosclerotic cardiovascular disease)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
b/d	Brak danych
BIP	Biuletyn Informacji Publicznych
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
CABG	Pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. coronary artery bypass graft)
CAD	Choroba wieńcowa (ang. coronary artery disease)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CANA	Kangliflozyna
CD	Cena detaliczna
CEA	Analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
CKD	Przewlekła choroba nerek (ang. chronic kidney disease);
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CNT	Koszt leczenia, mający zapobiec jednemu zdarzeniu z analizowanych głównych punktów końcowych (ang. cost needed to treat)
CPI	Jednonaczyniowa choroba wieńcowa (ang. single-vessel coronary artery disease)

CUA	Analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CV	Sercowo-naczyniowe (ang. cardiovascular)
CVD	Choroba sercowo-naczyniowa (ang. cardiovascular disease)
CZN	Cena zbytu netto
DAPA	Dapagliflozyna
DDD	Definiowana Dawka Dobowa (ang. Daily. Defined Dose)
DES	Symulacji zdarzeń dyskretnych (ang. discrete event simulation)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DICE	Discretely integrated condition event
DKD	Cukrzycowa choroba nerek (ang. diabetic kidney disease)
DPP-4	Dipeptydylo-peptydaza 4 (ang. dipeptidyl peptidase-4)
EASD	Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Cukrzycą (ang. European Association for the Study of Diabetes)
EBM	Medycyna oparta na dowodach (ang. evidence-based medicines)
EDS	Europejskie Towarzystwo Diabetologiczne
EF	Frakcja wyrzutowa (ang. ejection fraction)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
eGFR	Szacowane przesączanie kłębuszkowe (ang. estimated glomerular filtration rate)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EMPA	Empagliflozyna
ESC	European Society of Cardiology Congress
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FPG	Stężenie glukozy na czczo
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GFR	Współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. glomerular filtration rate)
GGN	Górna granica normy
GLP-1	Peptyd glukagonopodobny 1
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	Hemoglobina glikowana
HDL	Cholesterol o wysokiej gęstości (ang. high-density lipoprotein- cholesterol)
HF	Niewydolność serca (ang. heart failure)
HFrEF	Niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. heart failure with reduced ejection fraction)
HHF	Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. hospitalisation for heart failure)
HR	Iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HSE	Health Survey for England
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICER	Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (ang. incremental cost-effectiveness ratio)
ICUR	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio)
iDDP-4	Inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4 (ang. dipeptidyl peptidase-4 inhibitors)
IDF	International Diabetes Federation World Diabetes Congress - Past IDF Congresses

INS	Insulina
IS	Istotność statystyczna
iSGLT-2	Inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDL	Lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. <i>low density lipoprotein</i>)
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301, z późn. zm.)
LY	Lata życia (life years)
MACE	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. major adverse cardiovascular event)
MCAD	Wielonaczyniowa choroba wieńcowa (ang. multivessel coronary artery disease)
MD	Różnica średnich (ang. mean difference)
MET	Metformina
MI	Zawał mięśnia sercowego (ang. myocardial infraction)
mITT	Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem i innymi kryteriami ograniczającymi liczebność (ang. modified intention-to-treat)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/d	Nie dotyczy
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	Liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	Liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
NYHA	Skala ciężkości objawów niewydolności serca według New York Heart Association
OAD	Doustne leki przeciwcukrzycowe
OECD	Organizacja Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (ang. Organisation for Economic Cooperation and Development)
OR	Iloraz szans (ang. odds ratio)
PAD	Choroba tętnic obwodowych (ang. peripheral arterial disease)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PChN	Przewlekła choroba nerek
PCI	Przełskórna interwencja wieńcowa (ang. Percutaneous coronary intervention)
PKB	Produkt krajowy brutto
PLC/PLA	Placebo
PO	Poziom odpłatności
PPAR-g	Receptory aktywowane przez proliferatory peroksydomów (ang. Peroxisome proliferator-activated receptor)
PSM	Pochodne sulfonilomocznika
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PVD	Choroba naczyń obwodowych
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality-adjusted life year)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. Randomized controlled trial)
RD	Różnica ryzyka (ang. Risk difference)

ROB2	Narzędzia Cochrane Risk of Bias 2
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 oraz 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)
RP	Rada Przejrzystości
RR	Ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. Risk sharing scheme)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious adverse event)
SD	Odchylenie standardowe (ang. Standard deviation)
SE	Błąd standardowy (ang. Standard error)
SGLT-2	Kotransporter sodowo-glukozowego 2
SMC	Scottish Medicines Consortium
SoC	Leczenie standardowe
STD	Leczenie standardowe
SU	Sulfonilomocznik
SVCAD	Jednonaczyniowa choroba wieńcowa (ang. single-vessel coronary artery disease)
T2DM	Cukrzyca typu 2
Technologia	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
UCZ	Urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
ULT	Górna granica normy (ang. upper limit of normal)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561, z późn. zm.)
WCIRDC	World Congress on Insulin Resistance, Diabetes and Cardiovascular Disease
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	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.
ZN	Zdarzenie niepożądane

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	16
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	17
3.2. Problem zdrowotny	19
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	29
3.5. Refundowane technologie medyczne	33
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	36
4. Ocena analizy klinicznej	39
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	39
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	39
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	40
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	41
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	41
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	43
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	45
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	47
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	47
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	47
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	53
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	59
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	59
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	59

4.3.	Komentarz Agencji	60
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	65
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	65
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	65
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	67
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	72
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	72
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	73
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	74
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	79
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	80
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	81
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	82
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	86
5.4.	Komentarz Agencji	86
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	88
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	88
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	88
6.2.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	88
6.2.1.	Opis modelu wnioskodawcy	88
6.2.2.	Dane wejściowe do modelu	89
6.3.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	95
6.4.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	96
6.4.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	97
6.4.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	99
6.4.3.	Obliczenia własne Agencji	101
6.5.	Komentarz Agencji	103
7.	Analiza racjonalizacyjna	105
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	106
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	107
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	111
11.	Kluczowe informacje i wnioski	112
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	117
13.	Źródła.....	120
14.	Załączniki.....	124

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 28.09.2023
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1738.2023.2.EBI

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

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

55216 Ingelheim am Rhein

Niemcy

Wnioskodawca

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Dziekońskiego 3

00-728 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 28.09.2023 r., znak PLR.4500.1738.2023.2.EBI (data wpływu do AOTMiT 28.09.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

we wskazaniu określonym stanem klinicznym: 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 27.10.2023 r., znak OT.423.0.22.2023.2.KO. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 6.11.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

- [REDAKTOWANE] 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, AESTIMO, Kraków 2023, Wersja 1.0.
- [REDAKTOWANE] 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, AESTIMO, Kraków 2023, Wersja 1.0.
- [REDAKTOWANE] 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, AESTIMO, Kraków 2023, Wersja 1.0.
- [REDAKTOWANE] 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, AESTIMO, Kraków 2023, Wersja 1.0.
- [REDAKTOWANE] 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, AESTIMO, Kraków 2023, Wersja 1.0.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku 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, zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych, [REDAKTOWANE] Warszawa, 2023

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Jardiance (empagliflozinum), tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909991138509
Kod ATC	A10BK03 Leki stosowane w cukrzycy, inhibitory kotransporteru sodowo-glukozowego 2 (SGLT2)
Substancja czynna	Empagliflozyna
Wnioskowane wskazanie	<p>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"> w monoterapii, kiedy nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji, w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy
Dawkowanie	<p><i>Cukrzyca typu 2</i></p> <p>Zalecana dawka początkowa to 10 mg empagliflozyny raz na dobę w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. U pacjentów tolerujących dawkę 10 mg empagliflozyny raz na dobę z wartością eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i wymagających ściślejszej kontroli glikemii, dawkę można zwiększyć do 25 mg raz na dobę. Maksymalna dawka dobową to 25 mg.</p> <p>Specjalne grupy pacjentów</p> <p><i>Upośledzenie czynności nerek</i></p> <p>Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia empagliflozyną u pacjentów z eGFR <20 ml/min/1,73 m². U pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73 m² dawka dobową empagliflozyny to 10 mg. U pacjentów z cukrzycą typu 2 empagliflozyna wykazuje zmniejszone działanie hipoglikemizujące u pacjentów z eGFR <45 ml/min/1,73 m² i prawdopodobnie takie działanie nie występuje u pacjentów z eGFR <30 ml/min/1,73 m². Dlatego, w przypadku spadku eGFR poniżej 45 ml/min/1,73 m², należy w razie potrzeby rozważyć zastosowanie dodatkowego leczenia hipoglikemizującego.</p> <p><i>Upośledzenie czynności wątroby</i></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby. U pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby ekspozycja na empagliflozynę jest zwiększona. Doświadczenie w leczeniu pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby jest ograniczone, w związku z czym nie zaleca się stosowania empagliflozyny w tej populacji pacjentów.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od wieku pacjenta. U pacjentów w wieku 75 lat i starszych należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko zmniejszenia objętości płynów.</p>
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym (IC₅₀ wynosi 1,3 nmol) i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransporteru sodowo-glukozowego 2 (SGLT2). Empagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek obwodowych i jest 5 000 razy bardziej selektywna wobec SGLT2 niż wobec SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za wchłanianie glukozy z jelita. SGLT2 ulega dużej ekspresji w nerkach, natomiast jego ekspresja w innych tkankach jest mała lub zerowa. Odpowiedzialny jest, jako najważniejszy transporter, za resorpcję glukozy z przesączu kłębuszkowego z powrotem do krwiobiegu. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią większa ilość glukozy ulega filtracji i resorpcji.</p> <p>Empagliflozyna poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach. Ilość glukozy usuniętej przez nerki przez taki mechanizm wydalania z moczem zależy od stężenia glukozy we krwi oraz wartości GFR. Hamowanie SGLT2 u pacjentów z w cukrzycą typu 2 i hiperglikemią powoduje wydalanie nadmiaru glukozy z moczem. Ponadto rozpoczęcie leczenia empagliflozyną powoduje zwiększone wydalanie sodu, co prowadzi do diurezy osmotycznej i zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej.</p> <p>U pacjentów z cukrzycą typu 2 wydalanie glukozy z moczem zwiększa się natychmiast po podaniu pierwszej dawki empagliflozyny i utrzymuje się przez 24-godzinny okres pomiędzy kolejnymi dawkami. (...)</p>

	<p>Empagliflozyna poprawia stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłku. Mechanizm działania empagliflozyny jest niezależny od czynności komórek beta i działania insuliny, w związku z czym wiąże się z małym ryzykiem hipoglikemii. Zaobserwowano poprawę zastępczych wskaźników oceny czynności komórek beta, w tym modelu oceny homeostazy (HOMA-β, ang. Homeostasis Model Assessment- β). Ponadto wydalanie glukozy z moczem wywoływało utratę kalorii, co wiązało się z ubytkiem tkanki tłuszczowej i zmniejszeniem masy ciała. Glukozuria obserwowana podczas leczenia empagliflozyną wiąże się z diurezą, co może przyczynić się do trwałego i umiarkowanego zmniejszenia ciśnienia krwi.</p> <p>Empagliflozyna zmniejsza również wchłanianie zwrotne sodu i zwiększa dostarczanie sodu do kanału ka dalszego. Może to wpływać na kilka czynności fizjologicznych, w tym między innymi na: zwiększenie sprężenia zwrotnego kanalikowo-kłębuszkowego i zmniejszenie ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego, zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego serca, hamowanie aktywności układu współczulnego oraz zmniejszenie napięcia ściany lewej komory serca, o czym świadczą niższe wartości NT-proBNP, co może mieć korzystny wpływ na przebudowę serca, ciśnienie napełniania i funkcję rozkurczową, jak również zachowanie struktury i czynności nerek. Inne działania, takie jak zwiększenie hematokrytu, zmniejszenie masy ciała i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, mogą dodatkowo przyczynić się do korzystnego wpływu na serce i nerki.</p>
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

Skróty: eGFR – estymowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*); GFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*); SGLT2 – kotransporter sodowo-glukozowego 2

Źródło: ChPL Jardiance (ostatnia aktualizacja: 17.08.2023 r., data dostępu: 31.10.2023 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 maja 2014 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 lutego 2019 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<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: - w monoterapii, kiedy nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji, - w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.</p> <p><u>Niewydolność serca</u> Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca.</p> <p><u>Przewlekła choroba nerek</u> Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.</p>
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	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.

Źródło: ChPL Jardiance (ostatnia aktualizacja: 17.08.2023 r.)

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego dopuszczony do obrotu jest również produkt Jardiance w dawce 10 mg i 25 mg w opakowaniach: 7, 10, 14, 28, 30, 60, 70, 90 oraz 100 tabletek powlekanych.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

W zakresie wskazań dotyczących leczenia cukrzycy typu 2, lek Jardiance był dotychczas dwukrotnie przedmiotem oceny Agencji.

W 2022 r. wniosek dotyczył objęcia refundacją produktu leczniczego Jardiance we wskazaniu: 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość – zlecenie 56/2022 w BIP AOTMiT.

Wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko nr 80/2022 z 22 sierpnia 2022 r.) i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja nr 83/2022 z 26 sierpnia 2022 r.). W stanowisku Rady Przejrzystości wskazano na niewystarczający zaproponowany instrumentu dzielenia ryzyka. Również rekomendacja Prezesa była pozytywna pod warunkiem [REDACTED].

Natomiast w 2017 r. produkt Jardiance oceniano 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) – zlecenie 29/2017. W ramach powyższej oceny wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko 43/2017 z dnia 4 maja 2017 r.) i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja 27/2017 z dnia 5 maja 2017 r.) pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. W stanowisku Rady Przejrzystości wskazano, że cena leku Jardiance nie przekracza granicy opłacalności, zarówno bez, jak i z zaproponowanym instrumentem dzielenia ryzyka, ale najwyższą ceną, przy której lek kwalifikowałby się do odpłatności na poziomie 30% jest [REDACTED]. Rekomendacja Prezesa była pozytywna pod warunkiem: obniżenia ceny produktu leczniczego Jardiance do spełniającej warunki ustawy o refundacji w zakresie tego poziomu odpłatności.

Szczegóły oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
2022 r.	
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 83/2022 z dnia 26 sierpnia 2022 r.	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 28 tabletek, kod GTIN 05909991138509, we wskazaniu: 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość, pod warunkiem [REDACTED].</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że „przeprowadzona analiza kliniczna dostarcza dowód w postaci badania z randomizacją, oceniającego skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo empagliflozyny (EMPA) dodanej do leczenia standardowego (SDT) u dorosłych z cukrzycą typu 2 ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego. W badaniu odnotowano istotne statystycznie niższe ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie chorych stosujących EMPA+SDT w porównaniu do grupy PLC+SDT. Pomimo, że dla części pozostałych ocenianych punktów końcowych również wykazano istotne statystycznie wyniki na korzyść wnioskowanej technologii, to należy podkreślić, że interwencja była porównywana jedynie do placebo. Ponadto w badaniu brak jest wyników oceny jakości życia analizowanych pacjentów.</p> <p>Oszacowania w analizie ekonomicznej wskazują, że stosowanie empagliflozyny względem komparatora (PLC) jest [REDACTED]. Oszacowany ICUR znajduje się [REDACTED] proggu opłacalności (166 758 PLN/QALY) [REDACTED].</p> <p>Z uwagi jednak na rozbieżność wnioskowanych kryteriów refundacji z kryteriami włączenia do badania klinicznego, a także inne ograniczenia, wnioskowanie z analizy ekonomicznej obarczone jest niepewnością. Powyższe uzasadnia [REDACTED].</p> <p>Wzięto pod uwagę również wyniki analizy wpływu na budżet, które wskazują [REDACTED].</p> <p>[REDACTED]</p> <p>Wobec stanowiska Rady Przejrzystości oraz ze względu na istotność problemu zdrowotnego Prezes Agencji uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych empagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu pod warunkiem [REDACTED].</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr r 80/2022 z dnia 22 sierpnia 2022 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 28 tabletek, kod GTIN 05909991138509, we wskazaniu: 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.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa zaproponowany instrumentu dzielenia ryzyka za niewystarczający.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> <u>„Problem decyzyjny</u> Choroby układu-sercowo naczyniowego są najczęstszą przyczyną zgonów u chorych na cukrzycę. Jardiance (empagliflozinum) należy do klasy inhibitorów SGLT2, które ponadto mają korzystny wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe, szczególnie niewydolność serca.</p> <p><u>Dowody naukowe</u> Do przeglądu systematycznego Aronow 2017 włączono 11 metaanaliz, niepublikowane dane z 29 badań RCT i jednego badania nierandomizowanego. Jedynym badaniem na dużej populacji było badanie EMPA-REG OUTCOME, które obemowało populację docelową pacjentów analogiczną do wniosku. Wykazano w nim, że empagliflozyna zmniejsza śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową i cukrzycą typu 2.</p> <p>Wspólne wytyczne ESC, EAD zalecają empagliflozynę u chorych z cukrzycą i ze współwystępującą chorobą sercowo-naczyniową, w celu redukcji ryzyka zgonu (I B).</p> <p><u>Problem ekonomiczny</u> Uwzględniając RSS oszacowany ICUR wynosi odpowiednio [Redacted] z perspektywy NFZ i [Redacted] z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się znacznie poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. [Redacted] z perspektywy NFZ wynikające z finansowania empagliflozyny wyniosą, z uwzględnieniem RSS, [Redacted] Wyniki z perspektywy wspólnej (pacjenta + NFZ) wykazały [Redacted].</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u> Korzystny wpływ na śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową i cukrzycą typu 2.</p> <p><u>Uwaga Rady</u> Rada uważa, że w omawianym wskazaniu powinny być refundowane wszystkie aktualnie finansowane w Polsce flozyny.”</p>
2017 r.	
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 27/2017 z dnia 5 maja 2017 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance, empagliflozium, tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabletek, EAN 5909991138509, we wskazaniu: leczenie pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych), (...) pod warunkiem obniżenia jego ceny, do spełniającej warunki ustawy o refundacji w zakresie tego poziomu odpłatności.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne. Wyniki jedyne dostępnego badania dobrej jakości analizujące skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów stosujących empagliflozynę w połączeniu z terapią standardową w porównaniu z grupą pacjentów leczonych terapią standardową w połączeniu z placebo wskazały, że empagliflozyna wpływała na klinicznie istotne zmniejszenie śmiertelności bez względu na przyczynę oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Pacjenci przyjmujący empagliflozynę w porównaniu z grupą komparatora istotnie statystycznie rzadziej byli hospitalizowani z powodu niewydolności serca lub z powodu niewydolności serca i zgonu sercowo-naczyniowego. Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała istotną statystycznie redukcję ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ostrej niewydolności nerek i incydentów zakrzepowo-</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>zatorowych. Należy jednak zauważyć, że siła interwencji jest niska, i aby uzyskać korzystny wynik terapii należy ją zastosować u co najmniej kilkunastu pacjentów.</p> <p>Jednak terapia empagliflozyną prowadziła istotnie statystycznie częściej do wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym lekiem oraz zakażeń narządów płciowych (ponad 3,5 krotnie większe ryzyko).</p> <p>FDA, EMA oraz URPL wskazują na ryzyko wystąpienia kwasicy ketonowej u chorych stosujących empagliflozynę. Według bazy ADRR kwasica ketonowa należy do najczęściej zgłaszanych zaburzeń metabolizmu i odżywiania, wobec czego w opinii Prezesa chorzy poddawani terapii powinni być rzetelnie monitorowani pod tym kątem.</p> <p>W porównaniu z przyjętym komparatorem oceniana technologia jest efektywna kosztowo. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Jardiance w ramach terapii dodanej wraz z przeciwcukrzycowym leczeniem standardowym (STD) w miejsce samego STD jest droższe, ale bardziej skuteczne.</p> <p>Należy mieć jednak na uwadze, że w analizie ekonomicznej wykorzystano wyniki dla ogólnej populacji pacjentów, którzy przyjmowali obie dostępne dawki empagliflozyny – 10 mg i 25 mg, podczas gdy wniosek refundacyjny dotyczy leku tylko w dawce 10 mg, a część pacjentów była leczona insuliną, podczas gdy wskazania refundacyjne odnoszą się wyłącznie do pacjentów niestosujących insuliny.</p> <p>Ponadto zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej, przy uwzględnieniu DDD wg WHO oraz proponowanej ceny zbytu netto (przy uwzględnieniu, iż miesięczna terapia trwa 30 dni, a nie 28, czyli tyle ile tabletek liczy opakowanie), produkt leczniczy Jardiance powinien być dostępny za odpłatnością ryczałtową, nie zaś jak proponuje wnioskodawca na poziomie odpłatności 30%.</p> <p>Przy niezmięnionej cenie zbytu netto proponowanej przez wnioskodawcę i dawce dziennej leku, zastosowanie odpłatności ryczałtowej przyczynia się do wzrostu wartości ICUR w porównaniu do wyniku analizy podstawowej. Przy cenie zbytu netto oszacowanej tak, aby lek Jardiance kwalifikował się do poziomu odpłatności 30% ICUR zyskuje wartość niższą niż wskazana w analizie podstawowej. Niezależnie od wariantu ceny leku i poziomu odpłatności ICUR pozostaje poniżej przyjętego progu opłacalności.</p> <p>Analiza wpływu na budżet wykazała, że objęcie refundacją leku Jardiance spowoduje wzrost wydatków w całym horyzoncie czasowym, bez względu na perspektywę.</p> <p>Przeprowadzone, ze względu na niezgodność wnioskowanego poziomu odpłatności z zapisami ustawy refundacyjnej oraz rozbieżnościami w sposobie wyliczania kosztów dobowych empagliflozyny i leków z grupy STD, obliczenia własne wskazały, że największe różnice względem wariantu przedstawionego przez wnioskodawcę występują dla perspektywy NFZ i pacjenta przy założeniu odpłatności ryczałtowej i wyliczeniu kosztów dobowych empagliflozyny w oparciu o DDD.</p> <p>W tym wariantcie koszty inkrementalne płatnika publicznego wzrastają względem wariantu przedstawionego przez wnioskodawcę ponad 3,5 krotnie w pierwszym roku refundacji.</p> <p>Uwzględnienie odpłatności ryczałtowej, ceny zbytu netto zgodnej z wnioskowaną i DDD empagliflozyny, prowadzi do powstania oszczędności po stronie pacjentów względem scenariusza istniejącego.”</p>
<p style="text-align: center;">Stanowisko Rady Przejrzystości nr 43/2017 z dnia 4 maja 2017 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>„Empagliflozynę oceniono w randomizowanym badaniu klinicznym wobec placebo EMPA-REG OUTCOME (...). Wykazało ono, że empagliflozyna zmniejszała statystycznie znacznie śmiertelność, zarówno ogólną, jak też z przyczyn sercowo-naczyniowych. Po 3 latach obserwacji całkowita śmiertelność pacjentów przyjmujących empagliflozynę była niższa niż w grupie placebo i wynosiła dla populacji mITT 5,7% vs 8,3%, p<0,0001, z powodu redukcji śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, głównie niewydolności serca. (...) Wykazano też wpływ empagliflozyny na zmniejszenie częstości nefropatii i jej progresji, ostrego uszkodzenia nerek i powikłań zakrzepowo-zatorowych. Lek obniżał stężenie glukozy we krwi i hemoglobiny glikowanej oraz masę ciała. Pacjenci otrzymujący empagliflozynę znacznie rzadziej wymagali dodania leku hipoglikemizującego, hipotensyjnego lub hipolipemicznego.</p> <p>Empagliflozyna jest zalecana w cukrzycy typu 2 przez odpowiednie instytucje i towarzystwa naukowe, w tym przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne i NICE. Cztery rekomendacje (australijskie i amerykańskie) wskazują na korzystny efekt stosowania empagliflozyny w chorobach sercowo-naczyniowych. W wytycznych AACE/ACE 2017 wskazano na potencjalnie korzystny efekt empagliflozyny w zastoinowej niewydolności serca. Wytyczne ADA 2017 wskazują na możliwość stosowania empagliflozyny u pacjentów z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego, ze względu na udowodnione działanie redukujące śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.</p> <p>Cena leku Jardiance nie przekracza granicy opłacalności, zarówno bez, jak i z zaproponowanym instrumentem dzielenia ryzyka, ale najwyższą ceną, przy której lek kwalifikowałby się do odpłatności na poziomie 30% jest [redacted].”</p>

Skróty: DDD - definiowana dawka dobową (ang. Daily, Defined Dose); EMPA – empagliflozyna; ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio); mITT – analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem i innymi kryteriami ograniczającymi liczebność (ang. modified intention-to-treat); NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLC – placebo; QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality-adjusted life year); RCT – randomizowane badanie kliniczne; RSS – instrument dzielenia ryzyka; SDT – leczenie standardowe; SGLT2 – inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2

W październiku 2023 r. procedowany przez Agencję był również wniosek o rozszerzenie wskazania dla innej substancji z grupy flozyn – dapagliflozyny, produkt leczniczy Forxiga (BIP Agencji nr 105/2023¹). Wnioskowane rozszerzenie wskazania obejmowało zmianę w zakresie wartości HbA1c z $\geq 7,5\%$ na $\geq 7,0\%$. Rada przejrzystości wydała pozytywną decyzję refundacyjną, dla produktu leczniczego Forxiga z uwagi na korzyści kliniczne, potwierdzone przez aktualne wytyczne towarzystw naukowych. Prezes Agencji również zarekomendował objęcie refundacją canagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu tj. cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ 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: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość,

Wcześniej produkt leczniczy był oceniany w 2020 r. (BIP Agencji nr 68/2020) otrzymując pozytywnie stanowisko Rady Przejrzystości² i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji³ we wskazaniu: u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Do dnia 31.10.2023 r. produkt leczniczy Forxiga był refundowany we wskazaniach: <1>Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość⁴. Produkt leczniczy nie znajduje się na aktualnym Obwieszczeniu MZ z dnia 20.10.2023 r.

W obecnie procedowany przez Agencję jest również wniosek o rozszerzenie wskazania dla produktu leczniczego Invokana (BIP Agencji nr 105/2023⁵). Wnioskowane rozszerzenie wskazania obejmuje zmianę w zakresie wartości HbA1c z $\geq 7,5\%$ na $\geq 7,0\%$. W ramach ostatniej oceny w zakresie wskazania obejmującego pacjentów z cukrzycą (leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny – zlecenie nr 1/2021 w BIP Agencji⁶), produkt Invokana uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2021⁷ z dnia 29.03.2021 r. oraz negatywną rekomendację Prezesa Agencji nr 36/2021⁸ z dnia 2.04.2021 r.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Jardiance (empagliflozinum), tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl. –
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/8205-zlecenie-105-2023> [data dostępu: 26.10.2023 r.]

² https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/068/SRP/U_37_292_14092020_s_67_Forexiga_dapagliflozinum_w_ref_zacz.pdf

³ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/068/REK/RP_67_2020_Forexiga_zaczernienia_BIP.pdf

⁴ Ponadto produkt leczniczy Forxiga refundowany jest we wskazaniach: <2>Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów; <3> Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1.73m², a buminurią ≥ 200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

⁵ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8220-113-2023-zlc> [data dostępu: 16.11.2023 r.]

⁶ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7225-1-2021-zlc> [data dostępu: 16.11.2023 r.]

⁷ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/001/SRP/U_13_88_29032021_s_36_Invokana_canagliflozinum.pdf [data dostępu: 17.10.2023 r.]

⁸ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/001/REK/2021_04_02_BP_Rekomendacja_36-2021_Invokana_REOPTR.pdf [data dostępu: 17.10.2023 r.]



3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie jest zawężone w stosunku do zarejestrowanego. Według Charakterystyki Produktu Leczniczego produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z dietą i aktywnością fizyczną:

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

W odniesieniu do aktualnego wskazania refundacyjnego, wnioskowane wskazanie dla leku Jardiance stanowi jego

Obecne wskazanie refundacyjne obejmuje chorych na cukrzycę typu 2, leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

Natomiast wskazanie określone we wniosku refundacyjnym stanowi 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

Biorąc powyższe pod uwagę wnioskowane rozszerzenie względem istniejącego wskazania dla empagliflozyny polega na możliwości leczenia chorych w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (a nie po dwóch lekach przeciwcukrzycowych) oraz na zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie HbA1c $\geq 7,5\%$.

Jednocześnie, w analizach farmakoekonomicznych przedłożonych przez wnioskodawcę, uwzględniona zmiana wskazania refundacyjnego obejmowała rozszerzenie populacji refundacyjnej o chorych stosujących jeden lek przeciwcukrzycowy oraz chorych z HbA1c $\geq 7\%$ i $< 7,5\%$.

Wnioskodawca wskazuje, że *nie nastąpi zmiana zapisów odnośnie definicji bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast nastąpi rozszerzenie obecnej populacji refundacyjnej o chorych stosujących tylko jeden lek przeciwcukrzycowy oraz z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą, ale z HbA1c $\geq 7\%$ i $< 7,5\%$. Stanowi to odpowiedź na niezaspokojone potrzeby części chorych z cukrzycą typu 2 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym nieobjętych refundacją floszyn zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi oraz zaleceniami polskich i zagranicznych gremiów naukowych.*

Podsumowując, wskazanie określone we wniosku nie jest w pełni zgodne ze wskazaniem uwzględnionym w analizach wnioskodawcy (wskazanie z wniosku - brak określenia limitu HbA1c jako definicji niekontrolowanej cukrzycy; wskazanie w analizach - poziomi HbA1c $\geq 7\%$). Przy czym, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2023 r. u osób z cukrzycą cel ogólny wyrównania glikemii wyrażony wartością HbA1c wynosi $\leq 7\%$, co potwierdza zasadność definicji przyjętej w analizach wnioskodawcy. Niemniej, w ramach celów indywidualnych określonych w wytycznych PTD 2023, wartość HbA1c $\leq 6,5\%$ wskazano w przypadku krótkotrwałej cukrzycy typu 2 (czas trwania < 5 lat).

Odnosząc się do braku precyzyjnego ustalenia definicji niewyrównanej cukrzycy we wnioskowanym wskazaniu, Prof. Mariusz Dąbrowski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii, proponuje, aby przyjęć następujące progi odcięcia:

- *Krótkotrwała cukrzyca typu 2 (do 5 lat od diagnozy): HbA1c $> 6,5\%$ przy terapii ≥ 1 lekiem*
- *Cukrzyca typu 2 trwająca > 5 lat od diagnozy: HbA1c $> 7,0\%$ przy terapii ≥ 1 lekiem.*

Wydaje się zatem, iż w przypadku braku przyjęcia we wnioskowanym wskazaniu definicji niekontrolowanej cukrzycy określonej limitem HbA1c na poziomie $\geq 7\%$, istnieje możliwość zastosowania EMPA u wybranych pacjentów z HbA1c $\geq 6,5\%$.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego Jardiance w ramach katalogu A1, tj. leki refundowane dostępne w aptece na receptę. Lek będzie dostępny dla pacjentów na poziomie odpłatności [redacted]. Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Grupa limitowa

Obecnie refundowana prezentacja wnioskowanej technologii Jardiance 10 mg, 28 tabl. jest dostępna dla pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq 40\%$)⁹.

Do 31 października 2023 r. oprócz produktu leczniczego Jardiance w grupie limitowej 251.0: Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny, znajdowały się również produkty lecznicze: Invokana (kanagliflozyna) i Forxiga (dapagliflozyna), refundowane w ramach refundacji aptecznej – odpłatność 30%, w zakresie leczenia cukrzycy typu 2, refundowane we wskazaniu tożsamym z aktualnym wskazaniem refundacyjnym empagliflozyny. Jednakże, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. obowiązującym od 1.11.2023 r., w aktualnie istniejącej grupie limitowej 251.0 znajduje się tylko produkt leczniczy Jardiance.

Instrument dzielenia ryzyka

Tabela 5. [redacted]

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość	Numer GTIN	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość dopłaty [PLN]	Cena efektywna [PLN]	Koszt efektywny [PLN]
Empagliflozinum	Jardiance, tabl. powł., 10 mg	28 szt	05909991138509	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

⁹Wskazania refundacyjne dla leku Jardiance zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r.: <1>Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1)potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2)uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3)obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość; <2>Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów

¹⁰ dane pochodzące z odpowiedzi NFZ na pismo Agencji z dnia 5 października 2023 r. w sprawie przekazania [redacted]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych, charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.

Źródło: *Mastelarz-Migas 2022*

Klasyfikacja

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

- 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.

Źródło: *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10 wersja 2016, WHO*

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.

Źródło: *NFZ o zdrowiu, cukrzyca, Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Warszawa, listopad 2019*

Rokowanie

Najistotniejszy wpływ na rokowanie w cukrzycy typu II mają powikłania sercowo-naczyniowe, zwłaszcza ryzyko wystąpienia udaru mózgu, amputacji. 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 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.

Źródło: *Szczeklik 2023*

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono informacje na podstawie danych pochodzących z bazy NFZ za lata 2018– 2021 dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodów ICD-10: E11. Z danych pozyskanych z bazy SWIAD NFZ wynika, że cukrzycę typu 2 w latach 2014 – 2021 rozpoznano u 3 612 142 pacjentów. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 6. Liczebność populacji z rozpoznaniem obejmującymi cukrzycę typu 2 wg danych z bazy NFZ

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: E11: cukrzyca insulinoniezależna
2014	1 766 504
2015	1 810 202
2016	1 862 002
2017	1 900 636
2018	1 930 465
2019	2 030 307
2020	1 981 724
2021	2 039 312
Unikalne numery pesel łącznie za lata 2018-2021	3 612 142

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

Tabela 7. Liczba indywidualnych numerów PESEL u których sprawozdano świadczenia z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym E11 (wraz z podkodami) oraz zrefundowano Jadriance, Forxiga lub Invokana, wraz z ilością zrefundowanych opakowań wg danych NFZ.

Zrefundowana substancja czynna	Rok			
	2019	2020	2021	2022
Liczba indywidualnych numerów PESEL				
Kanagliflozyna (Invokana)	2 392	6 119	9 163	9 485
Dapagliflozyna (Forxiga)	4 685	11 541	23 404	79 513
Empagliflozyna (Jardiance)	10 672	35 285	52 522	101 379
Liczba zrefundowanych opakowań				
Kanagliflozyna (Invokana)	4592	36 442	64 381	75 388
Dapagliflozyna (Forxiga)	8983	71 551	138 485	399 826
Empagliflozyna (Jardiance)	19 550	224 209	367 401	650 215

Stanowiska eksperckie

W czasie prac nad raportem otrzymano dwie opinie od ekspertów klinicznych: od dr. n. med. Mariusza Dąbrowskiego Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie diabetologii oraz od prof. dr hab. n. med. Doroty Zozulińskiej-Ziółkiewicz, Past Prezesa Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Szczegółowe dane w zakresie liczebności populacji zawarte w nadesłanych opiniach zawiera poniższa tabela.

Tabela 8. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr n. med. Mariusz Dąbrowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii	Prof. dr hab. n. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz Past Prezes Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego
W jaki sposób wnioskowane wskazane rozszerzenie wskazania refundowanego wpłynie na liczebność populacji?	Ogółem (dla wszystkich flozyn) populacja stosująca flozyny może wzrosnąć o ok. 325 tys. (liczba ta może być mniejsza z uwagi na nietolerancję leku i brak znajomości wytycznych / obawy u części lekarzy	W logice i prostocie myślenia wpłynie na zwiększenie populacji uprawnionej do refundacji.
Obecna liczba chorych w Polsce		
Dorośli pacjenci z rozpoznaną cukrzycą typu 2	Ok. 2,9 mln	~3 mln. dorosłych chorych na cukrzycę, z tego ~85-90% należy szacować z cukrzycą typu 2 ~2,5 mln* Źródło: *Na podstawie Atlasu IDF2021 i Raportu NFZ 2019 r. **ROZPOWSZECHNIENIE CUKRZYCY i KOSZTY NFZ – A.D. 2017 *** szacunki własne
Chorzy z cukrzycą typu 2, stosujący co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość	Ok. 700 tys..	~1 mln. Źródło: **ROZPOWSZECHNIENIE CUKRZYCY i KOSZTY NFZ – A.D. 2017; Raport NFZ o zdrowiu cukrzyca 2019 *** szacunki własne
Chorzy z cukrzycą typu 2, leczeni co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i $< 7,5\%$ 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: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość	Ok. 350-400 tys.	~0,5 mln.*** Źródło: *** szacunki własne
Chorzy z cukrzycą typu 2, leczeni co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7\%$ i $< 7,5\%$ 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: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość	Ok. 300-350 tys.	~0,3 mln.*** Źródło: *** szacunki własne
Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją		
Dorośli pacjenci z rozpoznaną cukrzycą typu 2	Ok. 600 tys. (wszystkie flozyny)	50% ***
Chorzy z cukrzycą typu 2, stosujący co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród:	Ok. 600 tys. (wszystkie flozyny)	~0,6 mln. ***

Ekspert	Dr n. med. Mariusz Dąbrowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii	Prof. dr hab. n. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz Past Prezes Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego
wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość		
Chorzy z cukrzyca typu 2, leczeni co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i $< 7,5\%$ 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: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość	Ok. 325 tys.	~0,3 mln.***
Chorzy z cukrzyca typu 2, leczeni co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7\%$ i $< 7,5\%$ 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: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość	Ok. 275 tys.	~0,1 mln.***

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne - www.ptdiab.pl
- American Diabetes Association – www.diabetes.org
- European Association for the Study of Diabetes – www.easd.org
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk>;
- World Health Organization (WHO): <https://www.who.int>.
- American College of Physicians (<https://www.acponline.org>);
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk>);
- Diabetes Canada (<http://guidelines.diabetes.ca/>);
- American Association of Clinical Endocrinologists (<https://www.aace.com>);
- Australian Diabetes Society (<https://diabetessociety.com.au/>);
- The Royal Australian College of General Practitioners (<https://www.racgp.org.au>);
- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (www.guideline.gov);
- TripDatabase, (<https://www.tripdatabase.com/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 31.10.2023 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w latach 2022-2023 ze względu na fakt, iż w 2022 roku lek Jardiance był już oceniany przez Agencję w leczeniu cukrzycy typu 2 i wytyczne z wcześniejszych lat znajdują się w analizie weryfikacyjnej nr WS.4230.2.2022.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania odnaleziono 6 opracowań wytycznych: PTD 2023 (Polskie Towarzystwo Diabetologiczne), EDS 2023 (Europejskie Towarzystwo Diabetologiczne), ADA 2023 (Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne), ADA/EASD 2022-2023 (Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne/Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Cukrzycą), ADS 2023 (Australijskie Towarzystwo Diabetologiczne) oraz brytyjskie NICE 2022 (aktualizacja wytycznych z 2015 r.).

Odnalezione wytyczne rekomendują zastosowanie wśród osób chorych na cukrzycę typu 2, u których stwierdzono chorobę sercowo-naczyniową o podłożu miażdżycowym (ASCVD), niewydolność serca lub u których istnieją wskaźniki wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, zastosowanie inhibitorów SGLT2 (w tym empagliflozyny) i/lub agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) niezależnie od poziomu HbA1c. Wg amerykańskich wytycznych ADA 2023 z dotychczas opublikowanych metaanaliz badań klinicznych wynika, że agoniści receptora GLP-1 i inhibitory SGLT2 w porównywalnym stopniu zmniejszają ryzyko wystąpienia poważnych powikłań sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym u osób z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną ASCVD.

Wg polskich wytycznych PTD 2023 u osób z cukrzycą ogólny cel wyrównania glikemii wyrażony wartością HbA1c wynosi nie więcej niż 7,0% (53 mmol/mol). Etap intensyfikacji farmakoterapii chorych z cukrzycą typu 2 (terapia doustna skojarzona) obejmuje dołączenie do monoterapii lub dwulekowej terapii skojarzonej leku z klasy, która nie była uprzednio stosowana: metforminy, inhibitora SGLT-2, leku inkretynowego (inhibitor DPP-4 lub agonista receptora GLP-1), pochodnej sulfonilomocznika lub agonisty PPAR- γ . Wybór leku na każdym etapie powinien uwzględniać schorzenia towarzyszące, w pierwszym rzędzie zdiagnozowaną chorobę układu sercowo-naczyniowego oraz przewlekłą chorobę nerek, a także współistnienie otyłości, ryzyko hipoglikemii oraz możliwości finansowe pacjenta.

W wytycznych PTD 2023 wskazano również, iż u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca preferowany wybór stanowią floszyny, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania powinno się stosować agonistę receptora GLP-1. Natomiast u pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową należy rozważać obie grupy leków, zaś w przypadku licznych czynników ryzyka w pierwszej kolejności agonistów receptora GLP-1.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dotyczących cukrzycy typu 2

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTD 2023 Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (Polska)</p>	<p>Najważniejsze rekomendacje</p> <ul style="list-style-type: none"> • Farmakoterapii w cukrzycy typu 2 powinna towarzyszyć kompleksowa, ustrukturyzowana edukacja, właściwe postępowanie żywieniowe oraz zaplanowana aktywność fizyczna. Wybór leków powinien uwzględniać wszystkie indywidualne cechy pacjenta, w tym jego priorytety, styl życia i zachowania zdrowotne, choroby współistniejące, motywację, zaburzenia poznawcze oraz aspekty socjalne. [E] • Jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczęciu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2 należy rozważać w pierwszej kolejności metforminę, inhibitory SGLT-2 (floszyny) oraz agonistów receptora GLP-1. U pacjentów z udokumentowaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub współistnieniem wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego wybór powinien uwzględniać w pierwszej kolejności efekt sercowo-naczyniowy i nefroprotektyny leków. [A] • Terapię skojarzoną w nowo rozpoznanej cukrzycy typu 2 należy rozważyć u pacjentów z wymienionych wyżej grup ryzyka oraz w nasilonej hiperglikemii. [A] • Jeżeli leczenie rozpoczęto od monoterapii, która staje się niewystarczająca do osiągnięcia lub utrzymania docelowej wartości HbA1c, należy dodać drugi lek przeciwhiperglikemiczny. Decyzji tej nie należy odwlekać przez okres dłuższy niż 3–4 miesiące. [A] • U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, przy rozpoczęciu i intensyfikacji leczenia powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. [A] • U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca należy preferować wybór floszyn, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania powinno się stosować agonistów receptora GLP-1. [A] • U pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową należy rozważać obie grupy leków, zaś w przypadku licznych czynników ryzyka w pierwszej kolejności agonistów receptora GLP-1. Wczesna terapia skojarzona metforminą i/lub floszynami i/lub agonistami receptora GLP-1 powinna być w wymienionych powyżej przypadkach rozważana u każdego pacjenta niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego. [A]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • U wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 2 należy dążyć do osiągnięcia indywidualnie zdefiniowanych celu glikemicznego oraz masy ciała. [B] • Postępujący charakter cukrzycy typu 2 powoduje, że terapia insuliną w indywidualnie dobranych modelach jest wskazana u wielu osób z tą chorobą. [B] • Wszystkie decyzje terapeutyczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 powinny być podejmowane w porozumieniu z pacjentem i po uzyskaniu jego akceptacji. [E] <p>Monoterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • modyfikacja stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej do 30–45 min/d.), zmniejszenie kaloryczności posiłków; • aby zminimalizować ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych metforminy, głównie dotyczących dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, jej stosowanie w leczeniu farmakologicznym należy inicjować poprzez monoterapię lub terapię skojarzoną. Jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2 należy rozważyć w pierwszej kolejności metforminę, inhibitory SGLT-2 oraz agonistów receptora GLP-1; • agoniści receptora GLP-1 i inhibitory SGLT-2 o udowodnionych korzyściach powinny być preferowane u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi, licznymi czynnikami ryzyka lub przewlekłą chorobą nerek. Agonistów PPAR-γ oraz saksagliptyny nie należy stosować u osób z niewydolnością serca; • skuteczność terapeutyczną wdrożonego leczenia doustnego można ocenić dopiero po kilku tygodniach jej stosowania; • decyzja o inicjacji terapii skojarzonej w nowo rozpoznanej cukrzycy powinna być w szczególności rozważana w przypadku udokumentowanej miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, niewydolności serca, przewlekłej choroby nerek lub współistnieniu wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, a także przy nasilonej hiperglikemii (HbA1c >8,5%). U pacjentów z wymienionych wyżej grup ryzyka w modelu skojarzonym powinien się znaleźć inhibitor SGLT-2 i/lub agonista receptora GLP-1. <p>Intensyfikacja terapii lekami doustnymi lub agonistami receptora GLP-1</p> <ul style="list-style-type: none"> • modyfikacja stylu życia i dołączenie do monoterapii lub dwulekowej terapii skojarzonej leku z klasy, która nie była uprzednio stosowana: metformina lub inhibitor SGLT-2 lub leku inkretynowego (inhibitor DPP-4 lub agonista receptora GLP-1), lub pochodnej sulfonylomocznika lub agonisty PPAR-γ. Wybór leku na każdym etapie powinien uwzględniać schorzenia towarzyszące, w pierwszym rzędzie zdiagnozowaną chorobę układu sercowo-naczyniowego oraz przewlekłą chorobę nerek, a także współistnienie otyłości, ryzyko hipoglikemii oraz możliwości finansowe pacjenta. U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, 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. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca należy preferować wybór flozyn, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania, powinno się stosować agonistów receptora GLP-1. U pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową należy rozważać obie grupy leków, zaś w przypadku liczych czynników ryzyka w pierwszej kolejności agonistów receptora GLP-1. Również w przypadku współistnienia otyłości wskazane jest preferowanie leków z grupy agonistów receptora GLP-1 lub inhibitorów SGLT-2. Przy dużym ryzyku hipoglikemii należy rozważyć te same grupy leków oraz inhibitor DPP-4 lub agonistę PPAR-γ. <p>Intensyfikacja insulinoaterapii</p> <ul style="list-style-type: none"> • obejmuje zmianę trybu życia oraz insulinoaterapię prostą – przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (analog długodziałający, insulina NPH, analog ultradługodziałający), przy jednoczesnej kontynuacji podawania metforminy oraz innych leków doustnych bądź agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy współistniejącej nadwadze lub otyłości. U pacjentów na pierwszej terapii iniekcyjnej, np. insuliny bazowej lub agoniście receptora GLP-1, możliwa jest intensyfikacja przez zastosowanie preparatów złożonych o stałej proporcji insuliny bazowej i agonisty receptora GLP-1; • modyfikacja stylu życia i insulinoaterapia złożona z rekomendowaną kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych (metforminy, leku inkretynowego, pioglitazonu, inhibitora SGLT-2) lub agonisty receptora GLP-1 w iniekcjach, zwłaszcza przy utrzymującej się nadmiernej masie ciała. <p>Wykaz leków</p> <p>(...) Przy doborze terapii i kojarzeniu leków należy rozważyć ich wpływ na parametry pozaglikemiczne (ryzyko zgonu, choroby sercowo-naczyniowe, problemy z nerkami, masę ciała, ryzyko hipoglikemii, gospodarkę lipidową itp.) oraz indywidualizować terapię (...). <u>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.</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2 u pacjentów uprzednio leczonych metforminą i/lub innym lekiem lub lekami przedstawiono na poniższym diagramie.</p> <p>Pacjenci z cukrzycą typu 2 uprzednio leczeni w modelu jedno- lub dwulekowym metforminą i/lub innym lekiem lub lekami. Na każdym etapie leczenia należy dążyć do osiągnięcia indywidualnie zdefiniowanych celu glikemicznego oraz masy ciała.</p> <p>Edukacja i postępowanie behawioralne</p> <p>Rysunek 1. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio leczonych metforminą i/lub innym lekiem lub lekami</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>A: Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> dowody z właściwie przeprowadzonej wielośrodkowej próby klinicznej dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych <p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wielośrodkowej próby klinicznej</p> <ul style="list-style-type: none"> dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wielośrodkowej próby klinicznej dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych <p>B: Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych <p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case-control)</p> <p>C: Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> dowody z randomizowanych prób klinicznych z ≥ 1 poważnym lub ≥ 3 mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędów (takich jak seria przypadków, porównana z historyczną grupą kontrolną) dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków <p>Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem.</p> <p>E: Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne</p>
<p>European Society of Cardiology ESC 2023 (Europa)</p>	<p>Wytyczne postępowania u pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej (CVD):</p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z nadwagą lub otyłością należy rozważyć podanie leków obniżających poziom glukozy wpływających na utratę masy ciała (np. GLP-1 RA) w celu zmniejszenia masy ciała [IIa,B] Aby zmniejszyć ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, zaleca się rzucenie palenia [I,A]. Zaleca się priorytetowe traktowanie leków hipoglikemizujących o udowodnionych korzyściach ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz o udowodnionym bezpieczeństwie ze strony układu sercowo-naczyniowego w porównaniu z lekami bez udowodnionych korzyści ze stosowania układu sercowo-naczyniowego lub bez potwierzonego bezpieczeństwa ze strony układu sercowo-naczyniowego [I,C].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory SGLT2 o udowodnionej korzyści dla układu sercowo-naczyniowego (empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna, sotagliflozyna) są zalecane u pacjentów z T2DM i ASCVD w celu zmniejszenia liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezależnie od początkowej lub docelowej wartości HbA1c i niezależnie od jednocześnie stosowanych leków hipoglikemizujących [I,A]. • GLP-1 RA o udowodnionej korzyści dla układu sercowo-naczyniowego (liraglutyd, semaglutyd s.c., dulaglutyd, efpeglenatyd) są zalecane u pacjentów z T2DM i ASCVD w celu zmniejszenia liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezależnie od początkowej lub docelowej wartości HbA1c i niezależnie od jednocześnie stosowanych leków hipoglikemizujących [I, A] • Jeśli konieczna jest dodatkowa kontrola glikemii, u pacjentów z T2DM i ASCVD, należy rozważyć metforminę [IIa,C]. • Jeśli konieczna jest dodatkowa kontrola glikemii, u pacjentów z T2DM i ASCVD bez niewydolności serca, można rozważyć zastosowanie pioglitazonu [IIb,B]. • U pacjentów z T2DM bez ASCVD lub bez ciężkich uszkodzeń narządów, obarczonych wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem CVD, można rozważyć leczenie metforminą w celu zmniejszenia ryzyka CVD [IIb,C]. • U pacjentów z T2DM bez ASCVD lub bez ciężkich uszkodzeń narządów, ale z 10-letnim ryzykiem CVD $\geq 10\%$, można rozważyć leczenie inhibitorem SGLT2 lub GLP-1 RA w celu zmniejszenia ryzyka CVD [IIb,C]. <p><u>Siła rekomendacji:</u> <i>I – technologia rekomendowana</i> <i>IIa – technologia powinna być rozważona</i> <i>IIb – technologia może być rozważona</i></p> <p><u>Poziom dowodów:</u> <i>A – Metaanalizy, przeglądy systematyczne, wielokrotne badania RCT,</i> <i>B – Pojedyncze RCT lub duże nierandomizowane badania kliniczne,</i> <i>C – Konsensus opinii eksperckich, małe badania kliniczne lub badania retrospektywne.</i></p> <p><u>Konflikt interesów</u> część autorów zadeklarowała konflikt interesów.</p>
ADA 2023 (USA)	<p><u>Leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U dorosłych z cukrzycą typu 2 i ustalonym/wysokim ryzykiem wystąpienia miażdżycowej choroby układu sercowo-naczyniowego, niewydolności serca i/lub przewlekłej choroby nerek, schemat leczenia powinien obejmować środki zmniejszające ryzyko sercowo-naczyniowe - A • Należy rozważyć metody farmakologiczne, które zapewniają odpowiednią skuteczność w osiąganiu i utrzymywaniu celów leczenia, takie jak metformina lub inne środki, w tym terapia skojarzona (wg schematu poniżej) - A • Metformina powinna być kontynuowana po rozpoczęciu insulinoterapii (o ile nie jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana), w celu zapewnienia stałej korzyści w zakresie kontroli glikemii i zaburzeń metabolicznych - A • U niektórych osób w momencie rozpoczynania leczenia można rozważyć zastosowanie wczesnej terapii skojarzonej, aby wydłużyć czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia - A • Wczesne wprowadzenie insuliny należy rozważyć, jeśli istnieją dowody na katabolizm (utrata masy ciała), jeśli występują objawy hiperglikemii lub gdy poziom A1C ($>10\%$ [86 mmol/mo]) lub stężenie glukozy we krwi ($\geq 300\text{mg/dL}$ [16,7mmol/L]) są bardzo wysokie - E • Przy wyborze środków farmakologicznych należy kierować się podejściem spersonalizowanym. Należy wziąć pod uwagę wpływ na współistniejące choroby układu krążenia i nerek, skuteczność, ryzyko hipoglikemii, wpływ na masę ciała, koszt i dostęp, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz indywidualne preferencje (wg schematu i tabeli poniżej) - E • <u>Wśród osób z cukrzycą typu 2, które mają utrwaloną miażdżycową chorobę układu sercowo-naczyniowego lub wskaźniki wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, utrwaloną chorobę nerek lub niewydolność serca, zalecany jest inhibitor SGLT2 i/lub agonista receptora GLP-1 z wykazaną korzyścią dla chorób układu sercowo-naczyniowego (wg schematu) jako część schematu obniżania stężenia glukozy i kompleksowego zmniejszania ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od HbA1C i z uwzględnieniem czynników specyficznych dla danej osoby (schemat poniżej) - A</u> • Gdy to możliwe, zamiast insuliny preferowany jest agonista receptora GLP-1 - A • Jeżeli stosuje się insulinę, zaleca się terapię skojarzoną z agonistą receptora GLP-1 ze względu na większą skuteczność, trwałość efektu leczenia oraz korzyści w zakresie masy ciała i hipoglikemii - A • Nie należy opóźniać intensyfikacji leczenia u osób, które nie osiągają celów leczenia - A • Schemat leczenia i zachowania związane z przyjmowaniem leków powinny być ponownie oceniane w regularnych odstępach czasu (co 3-6 mies.) i w razie potrzeby korygowane w celu uwzględnienia specyficznych czynników wpływających na wybór leczenia – E <p><u>Poziom dowodów:</u> <i>A: Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • dowody z właściwie przeprowadzonej wielośrodkowej próby klinicznej • dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych <p><i>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wielośrodkowej próby klinicznej</i></p> <ul style="list-style-type: none"> dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych <p><i>B: Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych <p><i>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case-control)</i></p> <p><i>C: Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> dowody z randomizowanych prób klinicznych z ≥ 1 poważnym lub ≥ 3 mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędu (takich jak seria przypadków, porównana z historyczną grupą kontrolną) dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków <p><i>Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem.</i></p> <p><i>E: Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne</i></p>
<p>Australian Diabetes Society ADS 2023 (Australia)</p>	<p>Lekiem pierwszego wyboru jest metformina (o ile nie jest przeciwwskazana lub nietolerowana).</p> <p>Druga linia terapii: jeżeli po 3 miesiącach leczenia nie osiągnięto poziomu HbA_{1c} $\leq 7\%$ (lub redukcji o min. 0,5%) należy do metforminy dodać jeden z poniższych leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> pochodne sulfonylomocznika, inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2 (korzyści pozaglikemiczne wykazane w przypadku niewydolności serca),

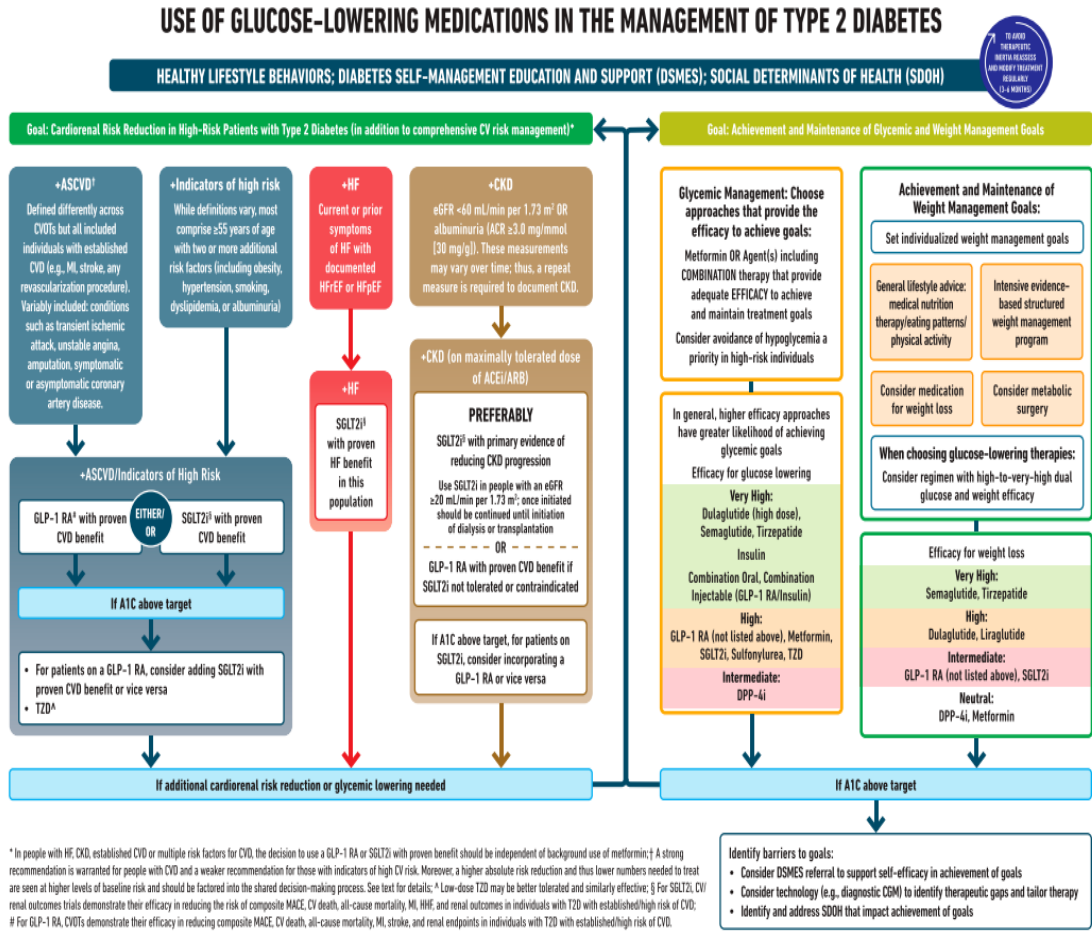


Figure 9.3—Use of glucose-lowering medications in the management of type 2 diabetes. ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ACR, albumin-to-creatinine ratio; ARB, angiotensin receptor blocker; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CGM, continuous glucose monitoring; CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; CVOT, cardiovascular outcomes trial; DPP-4i, dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GLP-1 RA, glucagon-like peptide 1 receptor agonist; HF, heart failure; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; HHF, hospitalization for heart failure; MACE, major adverse cardiovascular events; MI, myocardial infarction; SDOH, social determinants of health; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; T2D, type 2 diabetes; TZD, thiazolidinedione. Adapted from Davies et al. (45).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Trzecia linia terapii po kolejnych 3 mies., jeżeli wcześniejsze leczenie nie przynosi efektu to terapia trójlekowa lub insulinoterapia. Na tym etapie można rozważyć włączenie agonisty receptora GLP-1.</p> <p>Wśród rekomendowanych inhibitorów SGLT-2 zalecane są: dapagliflozyna, empagliflozyna oraz ertugliflozyna.</p> <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów</u>: brak informacji.</p> <p><u>Konflikt interesów</u> brak informacji.</p>
<p>ADA/EASD 2022-2023 (USA-Europa)</p>	<p>Farmakoterapia w cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u osób z cukrzycą typu 2 i stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową (ang. cardiovascular disease, CVD), w celu redukcji poważnych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych (ang. major adverse cardiovascular events, MACE), niewydolności serca (ang. heart failure, HF) oraz poprawy funkcji nerek, należy zastosować analogi receptora GLP-1 lub inhibitory SGLT-2 o udowodnionej korzyści • u osób z CKD i eGFR ≥ 20 ml/min na $1,73\text{m}^2$ i UACR $> 3,0$ mg/mmol (> 30 mg/g) należy rozpocząć stosowanie inhibitora SGLT2i o udowodnionej skuteczności w celu zapobiegania MACE, niewydolności serca i poprawy funkcjonowania nerek. Jeśli takie leczenie nie jest dobrze tolerowane lub jest przeciwwskazane, można rozważyć zastosowanie agonisty receptora GLP-1 o udowodnionej skuteczności w zapobieganiu MACE i powinno być kontynuowane do czasu, gdy wskazane jest leczenie nerkozastępcze. • u osób z niewydolnością serca należy stosować inhibitor SGLT2; • u osób bez utrwalonej choroby układu sercowo-naczyniowego, ale z wieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (takimi jak wiek ≥ 55 lat, otyłość, nadciśnienie, palenie tytoniu, dyslipidemia lub albuminuria), można rozważyć zastosowanie agonisty receptora GLP-1 o udowodnionej skuteczności w zapobieganiu MACE lub inhibitora SGLT2 o udowodnionej skuteczności w celu zapobiegania MACE, niewydolności serca i poprawy funkcjonowania nerek. • u osób z niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek, ustaloną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub wieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, decyzja o zastosowaniu agonisty receptora GLP-1 lub inhibitora SGLT2 o udowodnionej skuteczności powinna być podjęta niezależnie od wcześniejszego stosowania metforminy. <p>Zalecenia dla inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1</p> <ul style="list-style-type: none"> • U odpowiednich osób wysokiego ryzyka z rozpoznaną cukrzycą typu 2 decyzję o leczeniu agonistą receptora GLP-1 lub inhibitorem SGLT-2 w celu zmniejszenia MACE, hHF, zgonu CV lub postępu CKD należy rozważyć niezależnie od wyjściowego HbA1c lub zindywidualizowanego celu HbA1c. • w przypadku osób starszych wybór leków w celu poprawy funkcjonowania serca i nerek nie powinien się różnić od wyboru leków w innych grupach wiekowych • u młodszych osób z cukrzycą (< 40 lat) należy rozważyć wczesne zastosowanie terapii skojarzonej <p><u>Szczegółowe zalecenia dla inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1</u></p> <p>- inhibitory SGLT-2</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z ustaloną miażdżycową CVD lub bez, ale z HFrEF (EF $< 45\%$) lub CKD (eGFR 30 do ≤ 60 ml/min/$1,73\text{m}^2$ lub UACR > 30 mg/g, szczególnie UACR > 300 mg/g) zalecane jest stosowanie inhibitorów SGLT-2 w związku z tym, iż poziom dowodów jest najwyższy (na korzyść) dla inhibitorów SGLT-2. • Inhibitory SGLT-2 są zalecane u pacjentów z cukrzycą typu 2 i HF, szczególnie u tych z HFrEF, w celu redukcji hHF, MACE i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. • Inhibitory SGLT-2 są zalecane w celu zapobiegania postępowi CKD, hHF, MACE i zgonom CV u pacjentów z cukrzycą typu 2 z CKD. • Pacjenci z wrzodami stóp lub z wysokim ryzykiem amputacji powinni być leczeni inhibitorami SGLT-2 wyłącznie po starannym zaadresowaniu ryzyka i korzyści oraz kompleksowej edukacji na temat pielęgnacji stóp i zapobiegania amputacji, i wspólnej decyzji pacjenta i lekarza. <p>- agonści receptora GLP-1</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z cukrzycą typu 2 i stwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (wcześniejszy zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny, niestabilna dławica piersiowa ze zmianami w EKG, niedokrwienie mięśnia sercowego podczas obrazowania lub testu wysiłkowego lub rewaskularyzacja tętnic wieńcowych, sztywnych lub obwodowych), u których MACE jest najpoważniejszym zagrożeniem, zalecane jest stosowanie agonistów receptora GLP-1 w związku z tym, iż poziom dowodów na korzyść MACE jest najwyższy dla agonistów receptora GLP-1. • Aby zmniejszyć ryzyko MACE, agonistów receptora GLP-1 można również rozważyć u pacjentów z cukrzycą typu 2 bez ustalonej CVD ze wskaźnikami wysokiego ryzyka, w szczególności u pacjentów w wieku 55 lat lub starszych ze zwężeniem tętnic wieńcowych, sztywnych lub kończyn dolnych $> 50\%$, przerostem lewej komory serca, eGFR < 60 ml/min/$1,73\text{m}^2$ lub albuminurią.
<p>NICE 2022 (aktualizacja wytycznych z 2015 r.)</p>	<p>Leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych</p> <p>Cel leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c 6,5% (48 mmol/mol) w przypadku pacjentów pozostających przy postępowaniu dietetycznym; • HbA1c 7,0% (53 mmol/mol) dla pacjentów leczonych farmaceutycznie;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
(Wielka Brytania)	<p><u>Farmakoterapia cukrzycy typu 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Podstawą farmakoterapii cukrzycy typu 2 jest monoterapia metforminą. • W przypadku przeciwwskazań do stosowania metforminy lub występowania działań niepożądanych należy rozpocząć terapię lekową: <ul style="list-style-type: none"> ○ inhibitorami DPP-4, ○ pioglitazonem (antagonista PPAR-γ), ○ pochodnymi sulfonilomocznika, ○ w przypadku wybranych chorych do rozważenia zastosowanie inhibitorów SGLT-2. • U pacjentów z współwystępującą przewlekłą niewydolnością serca lub rozpoznaną miażdżycową chorobą układu krążenia, oprócz metforminy należy podać inhibitor SGLT2 o udowodnionym działaniu na układ sercowo-naczyniowy (dapagliflozyna, kanagliflozyna, empagliflozyna oraz ertugliflozyna). • U pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju chorób układu krążenia, oprócz metforminy należy rozważyć inhibitor SGLT2 o udowodnionym działaniu na układ sercowo-naczyniowy. <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów:</u> brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali konflikt interesów.</p>

Skróty: ACE/ACEi – inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitor); ASCVD - miażdżycowa choroba układu krążenia; ARB – antagoniści receptora angiotensyny (ang. angiotensin receptor blocker); CKD – przewlekła choroba nerek (ang. chronic kidney disease); CV – sercowo-naczyniowe (ang. cardiovascular); CVD – choroba sercowo-naczyniowa (ang. cardiovascular disease); EF – frakcja wyrzutowa (ang. ejection fraction); eGFR – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate); GLP-1 – peptyd glukagonopodobny 1; GFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. glomerular filtration rate); HbA1c – hemoglobina glikowana; HF – niewydolność serca (ang. heart failure); HFrEF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. heart failure with reduced ejection fraction); hHF – hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. hospitalisation for heart failure); MACE – poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. major adverse cardiovascular event); SGLT-2 – inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2; T2D – cukrzyca typu 2; UACR - wskaźnik albuminuria/białko w moczu (ang. urinary albumin-to-creatinine ratio).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu otrzymano 2 opinie od ekspertów klinicznych: dr. n. med. Mariusza Dąbrowskiego Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie diabetologii oraz od prof. dr hab. n. med. Doroty Zozulińskiej-Ziółkiewicz, Past Prezesa Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego oraz jedno stanowisko organizacji pacjenckiej, przekazane przez p. Annę Śliwińską, Prezes Zarządu Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 10. Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz Past Prezes Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego	Dr n. med. Mariusza Dąbrowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<p>Schemat leczenia (odsetek aktualnie stosujący technologię/ w przypadku objęcia ocenianej technologii)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Terapia dwu-lekowa: metformina + pochodna sulfonilomocznika (20%/10%)</i> ○ <i>Terapia dwu-lekowa: metformina + DPP-4 inhibitor (gliptyna) (15%/10%)</i> ○ <i>Terapia dwu-lekowa: metformina + agonista receptora dla GLP-1 (5%/5%)</i> ○ <i>Terapia dwu-lekowa: metformina + inny niż empagliflozyna inhibitor SGLT-2 (flozyna) (5%/3%)</i> 	<p>Schemat leczenia (odsetek aktualnie stosujący technologię/ w przypadku objęcia ocenianej technologii)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Pochodne sulfonilomocznika (45%/ 30%-40%)</i> ○ <i>Pioglitazon (2%/2%)</i> ○ <i>Inhibitor DPP-4 (dipeptydylo- peptydazy typu 4)(4%-6%/4%-6%)</i> ○ <i>Agoniści receptora dla GLP-1 (4%/4%)</i> ○ <i>inhibitory SGLT-2 (30%/ 30%-35%)</i> ○ <i>insulina (zazwyczaj bazowa) (25%/15%)</i> ○ <i>Akarboza (<1%/<1%)</i>
Technologia najtańsza	<ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Terapia dwu-lekowa: metformina + pochodna sulfonilomocznika</i> ○ <i>Terapia dwu-lekowa: metformina + DPP-4 inhibitor (gliptyna)</i> 	<i>Pochodne sulfonilomocznika</i>
Technologia najskuteczniejsza	<ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Terapia dwu-lekowa: metformina + agonista receptora dla GLP-1</i> 	<i>Agoniści receptora dla GLP-1</i>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz Past Prezes Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego	Dr n. med. Mariusza Dąbrowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii
	<ul style="list-style-type: none"> o <i>Terapia dwu-lekowa: metformina + inny niż empagliflozyna inhibitor SGLT-2 (flozyna)</i> 	
<p>Czy wnioskowane rozszerzenie wskazania refundowanego jest uzasadnione klinicznie?</p>	<p><i>Bardzo uzasadnione klinicznie. Od opublikowania wyników badania EMPA-REG Outcome w 2015 znacząco wzrosła liczba dowodów uzasadniająca pozycję inhibitorów SGLT-2, w tym empagliflozyny, w Zaleceniach i rekomendacjach klinicznych, w tym Zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego i w tym roku opublikowanych Zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dot. Leczenia chorych na cukrzycę. Flozyny są wskazywane jako leki pierwszego wyboru u chorego na cukrzycę typu 2 z niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek (Co 2-3 chory na cukrzycę typu 2 ma niewydolność serca i/lub przewlekłą chorobę nerek). Wyniki badań z empagliflozyną wskazują, że czym wcześniej rozpocznie się leczenie tym większe osiągnię się korzyści zdrowotne w przyszłości, łącznie ze zmniejszeniem ryzyka przedwczesnego zgonu. Wyliczono, że korzyści ze stosowania empagliflozyny u chorych na cukrzycę typu 2 w odniesieniu do hospitalizacji z powodu niewydolności serca pojawiają się już po 17 dniach przyjmowania leku, a zmniejszenie ryzyka zgonu po 59 dniach terapii. Inhibitory SGLT-2, w tym empagliflozyna, należą do leków modyfikujących przebieg cukrzycy typu 2, odgrywających kluczową rolę w prewencji i hamowaniu progresji powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych.</i></p>	<p><i>Zdecydowanie tak. Korzyści z zastosowania flozyn (w tym Jardiance) były podobne niezależnie od stopnia kontroli metabolicznej. Jardiance wykazało się korzyściami u pacjentów z jawną chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycy, niewydolnością serca z obniżoną, jak też zachowaną frakcją wyrzutową oraz u osób z przewlekłą chorobą nerek (badania EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-REDUCED i EMPEROR-PRESERVED oraz EMPA-KIDNEY). Znalazło to odzwierciedlenie w aktualnym konsensusie Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA) i Europejskiego Towarzystwa Badań nad cukrzycą (EASD) oraz zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD), ADA, jak również towarzystw kardiologicznych (ESC) i nefrologicznych (KDIGO)</i></p>
<p>Czy w przypadku nieskuteczności terapii dotychczas stosowanej u pacjenta następuje modyfikacja dawkowania leków wchodzących w jej skład?</p>	<p><i>Jeżeli w przypadku stosowanych leków jest możliwość stosowania różnych dawek leku, to w przypadku leczenia dawką poniżej optymalnej jest możliwość modyfikacji celowanej na poprawę efektów terapii</i></p>	<p><i>Oczywiście tak – można eskalować dawki leków wcześniej stosowanych (metforminy, inhibitorów DPP-4, pochodnych sulfonilomocznika, insuliny, pioglitazonu etc.), jednakże w takim przypadku uzyskany efekt zwykle nie jest znaczący, a rośnie ryzyko działań niepożądanych (opisanych powyżej). Większy efekt terapeutyczny uzyskuje się zazwyczaj poprzez dodanie leku działającego w innym mechanizmie niż leki dotychczas stosowane (podobnie jak w nadciśnieniu), a mechanizm działania inhibitorów SGLT-2 jest w tym kontekście unikatowy, a dodatkowo powodują redukcję masy ciała, ciśnienia skurczowego, wykazują też inne efekty plejotropowe (redukcja triglicerydów, stłuszczenia wątroby etc.)</i></p>
<p>Czy w przypadku dodania EMPA do terapii dotychczas stosowanej u pacjenta następuje modyfikacja dawkowania leków wchodzących w jej skład?</p>	<p><i>Tak, w praktyce klinicznej dołączenie empagliflozyny pozwala w wybranych przypadkach na symplifikację terapii przeciwhiperqlikemicznej np. u pacjentów na terapii skojarzonej z insuliną – redukcja dawki i/lub liczby iniekcji lub odstawienie insuliny; u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika – redukcja dawki lub odstawienie pochodnej sulfonilomocznika</i></p>	<p><i>Częstokroć tak – można (lub należy) zredukować dawkę pochodnej sulfonilomocznika bądź insuliny, na którą zapotrzebowanie zwykle znacząco spada (mam pacjentów, u których udało się całkiem odstawić insulinę)</i></p>
<p>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych?</p>	<p><i>Wskazania refundacyjne limitują możliwość leczenia chorych na cukrzycę typu 2 zgodnie z rekomendacjami i zaleceniami towarzystw naukowych m.in. ADA/EASD i PTD</i></p> <p><i>Stosowanie pochodnych sulfonilomocznika, z wyjątkiem gliklazynu, przyczynia się do niepożądanego przyrostu masy ciała. Pochodne sulfonilomocznika są lekami hipoglikemizującymi, czyli ich stosowanie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii.</i></p>	<p><i>Problemy mogą dotyczyć głównie dwóch aspektów – braku efektu (cukrzyca typu 2 jest chorobą postępującą, w związku z czym skuteczność dotychczasowej terapii zwykle słabnie z czasem) oraz hipoglikemii, co szczególnie dotyczy insuliny i pochodnych sulfonilomocznika (zwłaszcza glimepirydu). Problemem może być też nietolerancja leków, np. metforminy, czy też – co czasami obserwuję – agonistów receptora GLP-1, jak też pioglitazonu (pojawienie się obrzęków, przyrost masy ciała)</i></p>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz Past Prezes Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego	Dr n. med. Mariusza Dąbrowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii
	<p>Ograniczeniem dla terapii skojarzonej metformina lub pochodną sulfonilomocznika z pioglitazonem jest niewydolność serca, rozpoznawana u ~co 3 chorego na cukrzycę typu 2 z grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.</p> <p>Terapia skojarzona z insuliną związana jest ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii i większą zmiennością glikemii.</p>	
<p>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</p>	<p>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.</p> <p>Decyzje zwiększające dostępność analogów GLP-1, inhibitorów SGLT-2, dla osób z cukrzycą typu 2 i stosowanie ich zgodnie z wiedzą opartą na faktach, umocowaną w rekomendacjach.</p> <p>Poprawa w zakresie struktury organizacji opieki nad chorym na cukrzycę – udana realizacja projektu opieki koordynowanej.</p>	<p>Zwiększenie dostępności inhibitorów SGLT-2, które już nastąpiło spowodowało istotną poprawę stanu zdrowia (szczególnie układu krążenia i nerek), ma też swoje zauważalne już efekty - np. na Podkarpaciu liczba osób leczonych insuliną na przestrzeni ostatnich 3 lat zmniejszyła się o ponad 3 tysiące (prawie 9%).</p> <p>Nie znam danych kardiologicznych, ale np. w województwie łódzkim niewydolność serca była najczęstszą główną przyczyną hospitalizacji w oddziałach/klinikach kardiologii – redukcja tych hospitalizacji z pewnością spowoduje redukcję kosztów leczenia tej jednostki chorobowej.</p>
<p>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</p>	<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>	<p>Problemem mogą być powikłania ze strony układu moczowo-płciowego, amputacje (głównym czynnikiem ryzyka jest zaawansowana miażdżycza tętnic kończyn dolnych), złamania (zespół kruchości) – dlatego należy w każdym indywidualnym przypadku rozważyć korzyści i zagrożenia płynące z zastosowania leku (zresztą dotyczy to każdego leku i w każdym wskazaniu)</p>
<p>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją ocenianej technologii?</p>	<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>	<p>Szczerze mówiąc nie widzę istotnych zagrożeń, gdyż zakres wskazań refundacyjnych jest tak szeroki, że nie powinno dochodzić do nadużyć, a na podstawie wyników opublikowanych badań CVOT, w niewydolności serca i przewlekłej choroby nerek inhibitory SGLT-2 są naturalną kontynuacją terapii metforminą ± inne leki, np. inhibitory SGLT-2, czy pochodne sulfonilomocznika, mogą też być ważnym dodatkiem do innych modeli terapeutycznych.</p>
<p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<p>Chorzy na cukrzycę typu 2 z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym -jak wskazują wyniki badań RCT-skorzystają na ocenianej technologii.</p> <p>Szczególną grupą są chorzy z niewydolnością serca i/lub z przewlekłą chorobą nerek.</p> <p>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.)</p>	<p>Tak, są to te grupy, które już wymieniałem – pacjenci z niewydolnością serca, chorobą wieńcową, przewlekłą chorobą nerek, ale też z otyłością, stłuszczeniem wątroby, niekontrolowanym nadciśnieniem. Warto jednak zauważyć, że także osoby bez niewydolności serca czy przewlekłej choroby nerek też odnoszą korzyści w postaci mniejszej zapadalności na te choroby (prewencja pierwotna)</p>
<p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj.</p>	<p>Nie skorzystają na terapii Ci, którzy z powodów klinicznych nie mogą przyjmować inhibitorów SGLT-2 np. chorzy z cukrzycową kwasicią</p>	<p>W tym punkcie mam pewne wątpliwości dotyczące stosowania inhibitorów SGLT-2 u osób z zaawansowaną miażdżycą tętnic kończyn dolnych,</p>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz Past Prezes Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego	Dr n. med. Mariusza Dąbrowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii
subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	ketonową i bardzo dużym ryzykiem jej wystąpienia; chorzy z ciężkimi, nawracającymi infekcjami urogenitalnymi.	u mężczyzn ze stulejką, u osób z odlewową kamicią nerek (ryzyko infekcji i urosepsy), u pacjentów leczonych immunosupresyjnie (urogenitalne infekcje grzybicze i oportunistyczne, w tym infekcje dróg moczowych), u pacjentów w zaawansowanym wieku z zespołem kruchości (frailty).
Inne uwagi	<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> <p>Poprawa wyrównania glikemicznego, odsunięcie lub uniknięcie insulinoterapii, mniej koniecznych hospitalizacji, doświadczenia innych krajów wskazują na korzystny bilans farmakoekonomicznych wnioskowanego wskazania.</p>	<p>Odnosząc się do wniosku i braku precyzyjnego ustalenia definicji niewyrównanej cukrzycy proponuję, aby przyjęć następujące progi odcięcia:</p> <p><input type="checkbox"/> Krótkotrwała cukrzyca typu 2 (do 5 lat od diagnozy): HbA1c >6,5% przy terapii ≥ 1 lekiem <input type="checkbox"/> Cukrzyca typu 2 trwająca >5 lat od diagnozy: HbA1c >7,0% przy terapii ≥ 1 lekiem</p> <p>Komentarz: W ostatnich latach nastąpiła istotna zmiana paradygmatu leczenia cukrzycy w kierunku spersonalizowanej medycyny biorącej pod uwagę cały szereg czynników składających się na profil pacjenta</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Wiek (oczekiwany czas przeżycia) ○ Płeć ○ Czas trwania cukrzycy oraz jej typ ○ Masa ciała (preferowanie leków redukujących masę ciała lub przynajmniej neutralnych, zwłaszcza u osób z otyłością) – w tym kontekście inhibitory SGLT-2, szczególnie agoniści receptora GLP-1 wykazują się korzyściami, w przeciwieństwie do insuliny, pioglitazonu, czy pochodnych sulfonylomocznika. ○ Obecność chorób współistniejących, szczególnie chorób sercowo-naczyniowych na tle miażdżycy, niewydolności serca i przewlekłej choroby nerek i dobór leków w oparciu o profil ryzyka sercowo-naczyniowego – w tym kontekście najszerszy zakres wskazań mają floszyny (korzyści obejmują te wszystkie trzy wskazania) ○ Ryzyko hipoglikemii (preferencja leków o niskim ryzyku wywołania hipoglikemii – w tym kontekście insulina i pochodne sulfonylomocznika działają najmniej korzystnie) ○ Środki finansowe – dla pacjenta (jak też Płatnika) najwyższą cenę mają agoniści receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2 wiążą się dla pacjenta zazwyczaj z wyższym kosztem niż insulina, ale dla płatnika, przy stosowaniu przez pacjenta ok. 50 j na dobę koszt refundacji jest zbliżony. ○ Ryzyko działań niepożądanych <p>Jak widać obecnie obserwuje się odchodzenie od glukocentryczności i przeniesienie ciężaru na modyfikację czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w połączeniu z bezpieczeństwem terapii. Inhibitory SGLT-2 bardzo dobrze wpisują się w ten model, gdyż wpływają korzystnie na masę ciała, wartość ciśnienia tętniczego, mają znikome ryzyko wywołania hipoglikemii. Dodatkowo inhibitory SGLT-2 obniżają stężenie triglicerydów, redukują stłuszczenie wątroby, zmniejszają sztywność naczyń, dzięki czemu redukują ryzyko rozwoju zaawansowanych powikłań cukrzycy mających bardzo istotny udział w kosztach jej leczenia.</p>

Skróty: DPP-4 – dipeptydylo-peptydaza 4; GLP-1 – peptyd glukagonopodobny 1; HbA1c – hemoglobina glikowana; RCT – randomizowane badanie kliniczne; SGLT-2 – kotransporter sodowo-glukozowego 2;

Tabela 11. Opinia przedstawiciela organizacji pacjenckiej

Pytanie	Anna Śliwińska, Prezes Zarządu Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków
Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.	Pacjent opisany wskazaniem jest pacjentem bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, co oznacza, że ma bardzo wysokie ryzyko zgonu w szczególności z powodu niewydolności serca, która rozwija się jako jedno z pierwszych powikłań cukrzycy - 24% pacjentów z cukrzycą typu 2 ma niewydolność serca jako pierwsze powikłanie, 40% pacjentów z niewydolnością serca ma cukrzycę typu 2 (https://diabetyk.org.pl/wp-content/uploads/2023/04/Apel_Organizacji_Pacjentow_19.04.2023.pdf). Z kolei niewydolność serca jest uznana jako główna przyczyna zgonów Polaków wg Raportu PTK z 2020 roku https://ptkardio.pl/wazne/raport_o_niewydolnosci_serca . Obecnie w ramach refundacji pacjent leczony jednym lekiem hipoglikemizującym i z HbA1c 7% nie może otrzymać refundowanej fiolety mimo że na to wskazują wytyczne polskie i zagraniczne oraz, mimo że wszystkie kraje UE/EFTA poza Polską mają refundowane fiolety zgodnie z tymi wytycznymi.
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	U pacjentów z cukrzycą typu 2 opisanych powyższym wskazaniem, tj. leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym – aktualnie dostępne opcje leczenia w ramach refundacji tj. np. DPP-4, SU, insulina nie są rekomendowane przez zalecenia PTD 2023 u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym definiowanym jak we wskazaniu, gdyż nie wykazują efektu kardio-nerfroprotekcyjnego. Rekomendowane są fiolety, które w badaniach wykazały redukcję śmiertelności lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz efekt nefroprotekcyjny. Wg zaleceń PTD 2023, jedynie fiolety i GLP-1 wykazują korzystny efekt sercowo-naczyniowy. Pochodne sulfonylomocznika powodują dodatkowo ryzyko hipoglikemii i wzrost masy ciała. Insuliny również mogą powodować wzrost masy ciała, a wysoka masa ciała jest jednym z czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.
Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii we wskazaniu podanym na początku formularza	We wskazaniu z formularza fiolety powinny być refundowane już od dawna, co byłoby zgodne z Zaleceniami PTD 2023 oraz wytycznymi europejskim EASD. Obecnie stosowane w refundacji metody leczenia u pacjentów opisanych wskazaniem, czyli jako dodanie do jednego leku hipoglikemizującego przy bardzo wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym nie są rekomendowane, gdyż nie wykazały działania nefroprotekcyjnego. Jesteśmy jedynym krajem w UE/EFTA, który nie ma refundacji zgodnej z wytycznymi klinicznymi – mamy najbardziej ograniczoną refundację fiolety. M.in. wskutek tego wciąż jesteśmy krajem, w którym pierwszą przyczyną zgonów Polaków są przyczyny kardiologiczne (35%) a w drugiej kolejności jest onkologia – odwrotnie niż w krajach zachodniej Europy, gdzie kardiologia ma już znacznie lepsze rokowania (m.in. wskutek lepszego dostępu do terapii kardioprotekcyjnych) i to onkologia jest na niechlubnym pierwszym miejscu. https://ptmr.info.pl/wp-content/uploads/2021/10/2021_10_06_RAPORT_FINAL.pdf Gdyby fiolety zostały zrefundowane w tym wskazaniu, miałibyśmy mniej zgonów wśród diabetyków również w trakcie pandemii, gdzie osoby z cukrzycą stanowiły największą grupę tzw. „nadwyżkowych zgonów” https://www.gov.pl/web/zdrowie/raport-o-zgonach-w-polsce-w-2020-r
Kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia we wskazaniu podanym na początku formularza:	powinna być finansowana ze środków publicznych: Refundacja fiolety w tym wskazaniu spowodowałaby istotne zmniejszenie śmiertelności i hospitalizacji wśród diabetyków z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – zgodnie z wytycznymi PTD i EASD. Wszystkie kraje UE/EFTA poza Polską mają refundację fiolety zgodnie z wytycznymi, jak wskazałam wyżej. nie powinna być finansowana ze środków publicznych: brak argumentów
Dowody naukowe (badania kliniczne, prace przeglądowe, inne), które powinny zostać uwzględnione w procesie oceny zasadności finansowania wnioskowanej technologii, we wskazaniu podanym na początku formularza	Zalecenia PTD 2023, wytyczne EASD, raport https://ptmr.info.pl/ocena-dostepu-do-nowoczesnej-farmakoterapii-w-cukrzycy-typu-2-raport/ , raport covidowy https://www.gov.pl/web/zdrowie/raport-o-zgonach-w-polsce-w-2020-r
Inne uwagi	-

Skróty: DPP-4 – inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4 (ang. *dipeptidyl peptidase-4 inhibitors*); GLP-1 – peptyd glukagopodobny 1; HbA_{1c} – hemoglobina glikowana; PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne; PTK – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.10.2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r., obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu cukrzycy są:

- inhibitory α -glukozydazy – acarbosem;
- fiolety – empagliflozyna;

- antagoniści GLP-1 – dulaglutidum, semaglutidum, insulinum glarginum + lixisenatidum;
- inhibitory DPP-4 – sitagliptinum; sitagliptinum + metformini hydrochloridum, vildagliptinum; vildagliptinum + metformini hydrochloridum;
- pochodne sulfonylomocznika – gliclazidum, glimepiridum, glipizidum;
- biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformini hydrochloridum, metforminum;
- hormony trzustki – glucagoni hydrochloridum;
- insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej – insulinum aspartum, insulinum glulisinum, insulinum humanum, insulinum lisprum;
- długodziałające analogi insuliny – insulinum detemirum, insulinum degludecum + insulinum aspartum, Insulinum glarginum, insulinum degludecum.

Zestawienie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Refundowane substancje czynne w cukrzycy typu 2¹¹

Grupa limitowa	Substancje czynne w ramach grupy
14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	<ul style="list-style-type: none"> • Insulinum aspartum • Insulinum glulisinum • Insulinum humanum • Insulinum lisprum
14.3, Hormony trzustki - długo działające analogi insuliny	<ul style="list-style-type: none"> • Insulinum degludecum • Insulinum degludecum + Insulinum aspartum • Insulinum detemirum • Insulinum glarginum
15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina	<ul style="list-style-type: none"> • Metformini hydrochloridum
16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – pochodne sulfonylomocznika	<ul style="list-style-type: none"> • Gliclazidum • Glimepiridum • Glipizidum
17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza,	<ul style="list-style-type: none"> • Acarbosum
85.0, Hormony trzustki – glukagon	<ul style="list-style-type: none"> • Glucagonum hydrochloridum
251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny	<ul style="list-style-type: none"> • Empagliflozinum
252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> • Dulaglutidum • Semaglutidum • Insulinum glarginum + Lixisenatidum
258.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory DPP-4	<ul style="list-style-type: none"> • Sitagliptinum • Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum • Vildagliptinum • Vildagliptinum + Metformini hydrochloridum

Skróty: DPP-4 – inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4 (ang. *dipeptidyl peptidase-4 inhibitors*); GLP-1 – peptyd glukagopodobny 1; HbA_{1c} – hemoglobina glikowana

Produkt Jardiance (empagliflozyna), zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r.¹², jest finansowany w ramach

¹¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r.

¹² <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-pazdziernika-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2023-r>

refundacji aptecznej w grupie limitowej 251.0: Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny (odpłatność 30%) oraz dostępne bezpłatnie w ramach wykazu 65+¹³.

Należy zaznaczyć, że przed 1 listopada 2023 r oprócz produktu leczniczego Jardiance w grupie limitowej 251.0 finansowaniem objęte były również inne flozyny, produkty lecznicze: Invokana (kanagliflozyna) i Forxiga (dapagliflozyna). W zakresie leczenia cukrzycy typu 2, kanagliflozyna i dapagliflozyna były finansowane we wskazaniu tożsamym z aktualnym wskazaniem refundacyjnym empagliflozyny.

Jednakże, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. i informacjami dodatkowymi do niego, ze względu na braki formalne w zakresie wniosków o kontynuację refundacji od 1 listopada 2023 r. upłynął termin ich finansowania (Minister Zdrowia nie ma prawnych możliwości kontynuowania refundacji tych leków od 1 listopada 2023 r.). Przy czym w informacji przedłożonej przez MZ, wskazano również (...) *leki te będą mogły zostać ponownie objęte refundacją, gdy podmioty odpowiedzialne złożą wnioski spełniające wymogi ustawy o refundacji o czym zostały poinformowane przez Ministra Zdrowia. Trwające obecnie postępowania refundacyjne wobec leków Forxiga i Invokana, zainicjowane na skutek przedłożenia wniosków o których mowa powyżej, są aktualnie na zaawansowanym etapie procedowania.*

Aktualnie refundowane w leczeniu cukrzycy u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym są również preparaty dwóch agonistów GLP-1 – dulaglutydu i semaglutydu (wskazanie refundacyjne: „cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA_{1c} ≥ 7,5 %, z otyłością definiowaną jako BMI ≥30 kg/m² oraz 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 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu”.

¹³<https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-sierpnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2023-r>

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
kontynuacja dotychczas stosowanego, standardowego leczenia przeciwcukrzycowego (SoC) tj.: doustnych leków przeciwcukrzycowych (OADs) oraz insuliny, stosowanych w monoterapii lub skojarzeniu, +/- placebo	<p>(...) W Polsce finansowaniem objęte są inhibitory α-glukozydazy (akarboza), pochodne sulfonylomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd), pochodne biguanidu (metformina), inhibitory SGLT-2 (empagliflozyna, dapagliflozyna, kanagliflozyna), agoniści GLP-1 (dulaglutyd, semaglutyd), inhibitory DPP-4 (sitagliptyna; wildagliptyna), glukagon i insuliny (MZ 30/08/2023).</p> <p><u>Łączną nową populację refundacyjną dla produktu leczniczego Jardiance stanowią będą pacjenci z cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z HbA_{1c} $\geq 7\%$ oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:</u></p> <p>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: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet; dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.</p> <p>Zapisy te wskazują, że nie nastąpi zmiana zapisów odnośnie definicji bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast nastąpi rozszerzenie obecnej populacji refundacyjnej o chorych stosujących tylko jeden lek przeciwcukrzycowy, chorych już stosujących insulinę oraz z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą, ale z HbA_{1c} w zakresie ≥ 7 do $<7,5\%$. 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 nowej, wnioskowanej populacji refundacyjnej dla empagliflozyny nie są objęte inne inhibitory SGLT-2 oraz agoniści receptora GLP-1 (...). Pozostałe inhibitory SGLT-2 są obecnie refundowane w populacji tożsamej z obecną populacją refundacyjną dla empagliflozyny, a więc nie są stosowane powszechnie, w ramach leczenia finansowanego ze środków publicznych u chorych stanowiących nową wnioskowaną populację refundacyjną dla empagliflozyny. Z kolei refundowane preparaty agonistów receptora GLP-1 – dulaglutyd i semaglutyd, są udostępniane chorym na innych niż wnioskowane warunkach, częściowo odpowiadających obecnej populacji refundacyjnej dla empagliflozyny tj. u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA_{1c} $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz 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 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.</p> <p>Refundacją w warunkach polskich objęte są także inhibitory DPP-4, jednak warunki ich finansowania zakładają ich zastosowanie w skojarzeniu z metforminą, u chorych u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA_{1c} $>7\%$ (przez co najmniej 3 miesiące). Należy jednak podkreślić, że zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej leki z tej grupy nie są wskazywane jako opcje preferowane u chorych, dla których celem leczenia pozostaje zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego (ADA 2023, AACE 2023).</p>	Komentarz przedstawiono pod tabelą

Skróty: BMI – wskaźnik masy ciała; CVD – choroba sercowo-naczyniowa (ang. cardiovascular disease); DPP-4 – inhibitory dipeptydyllopeptydazy 4 (ang. dipeptidyl peptidase-4 inhibitors); GLP-1 – peptyd glukagopodobny 1; HbA_{1c} – hemoglobina glikowana; PPAR- γ – receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów (ang. peroxisome proliferator-activated receptor); SGLT-2 – inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2.

Jako komparator dla empagliflozyny dodanej do terapii standardowej w analizach wnioskodawcy wybrano kontynuację standardowego leczenia przeciwcukrzycowego (SoC) tj.: doustnych leków przeciwcukrzycowych (OADs) oraz insuliny, stosowanych w monoterapii lub skojarzeniu.

W odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych wnioskodawca wskazuje m.in., iż *analizując wnioskowane wskazanie refundacyjne dla empagliflozyny widocznym jest, że nie nastąpi zmiana zapisów odnośnie definicji bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast nastąpi rozszerzenie obecnej populacji refundacyjnej o chorych stosujących tylko jeden lek przeciwcukrzycowy oraz o chorych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą – HbA_{1c} w zakresie ≥ 7 do $<7,5\%$. Komparatorem dla nowej, rozszerzającej populacji refundacyjnej będzie więc standardowe leczenie przeciwcukrzycowe, ustalone dla każdego pacjenta w sposób zindywidualizowany (co jest zgodne z zasadami leczenia opisanymi w aktualnych wytycznych praktyki klinicznej, w tym PTD 2023). Leczenie to obejmuje 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.*

W opinii analityków komparatorem dla ocenianej interwencji, tj. inhibitora SGLT-2 stosowanego w ramach terapii dwulekowej, powinien być inny możliwy do zastosowania refundowany w analizowanej populacji schemat dwulekowy i odpowiednio w ramach terapii trójlekowej – inny schemat trójlekowy. Dodanie empagliflozyny do nieskutecznej monoterapii u pacjentów, u których HbA1c wynosi $\geq 7\%$ powinno zostać porównane z dodaniem jednego z aktualnie refundowanych leków przeciwcukrzycowych, np. w schemacie dapagliflozyna + metformina vs. metformina + pochodne sulfonilomocznika (PSM), a następnie schemat metformina + pochodna sulfonilomocznika + insulina. 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.

Ponadto, z puli komparatorów w analizach wnioskodawcy wykluczono inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna) wskazując m.in., że zgodnie z *odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej leki z tej grupy nie są wskazywane jako opcje preferowane u chorych, dla których celem leczenia pozostaje zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego (ADA 2023, AACE 2023)*. Przy czym, biorąc pod uwagę zindywidualizowane podejście do pacjenta z cukrzycą oraz fakt, iż wytyczne PTD 2023 nie wykluczają zastosowania tej grupy leków w schematach dwu- i wielolekowych we wnioskowanej populacji (np. pacjentów z dużym ryzykiem hipoglikemii).

Odnosząc się do porównania z innymi flozynami należy wskazać, że pozostałe inhibitory SGLT-2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna) finansowane dotychczas ze środków publicznych (do dnia 31.10.2023 r.) dostępne były we wskazaniu częściowo pokrywającym się z wnioskowanym (u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$)¹⁴. Podobnie jest w przypadku agonistów receptora GLP-1 (dulaglutyd, semaglutyd), dla których zakres obecnie finansowanego wskazania częściowo pokrywa się ze wskazaniem wnioskowanym dla empagliflozyny (u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$, u chorych z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym). W związku z tym kanagliflozyna, empagliflozyna oraz dulaglutyd, semaglutyd nie stanowią refundowanych komparatorów dla empagliflozyny w nowym rozszerzonym wnioskowanym wskazaniu tj. u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glukozy leczonych co najmniej jednym lekiem.

Niemniej, w trakcie procedowania wniosku dla leku Jardiance w analizowanym wskazaniu, ocenie Agencji podlegały następujące wnioski dla dapagliflozyny i empagliflozyny:

- Invokana (kanagliflozyna) we wskazaniu: *cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,0\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1)potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2)uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3)obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość* – a więc we wskazaniu zawężonym w stosunku do wnioskowanego dla Jardiance (u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi).
- Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: *cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,0\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1)potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2)uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3)obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość* – a więc we wskazaniu zgodnym z wnioskowanym w zakresie liczby stosowanych leków hipoglikemizujących.

W przypadku ujednoczenia wskazań refundacyjnych również dla pozostałych flozyn lub agonistów receptora GLP-1 (ujednoczenie w zakresie poziomu HbA1c i/lub stosowanej linii leczenia) będą one stanowiły komparatory względem siebie.

Dodatkowo należy podkreślić, że w ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca uwzględnił dodanie empagliflozyny do wcześniejszego leczenia składającego się m.in. z metforminy, sulfonilomocznika, akarbozy, DPP-4 oraz insuliny. Uwzględniono również przejęcie rynku pozostałych flozyn. Na powyższą kwestię zwrócono uwagę w piśmie Agencji w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych.

¹⁴Należy zauważyć, że zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. i informacjami dodatkowymi do niego, ze względu na braki formalne w zakresie wniosków o kontynuację refundacji od 1 listopada 2023 r. upłynął termin ich finansowania (Minister Zdrowia nie ma prawnych możliwości kontynuowania refundacji tych leków od 1 listopada 2023 r.). Przy czym w informacji przedłożonej przez MZ, wskazano również (...) *leki te będą mogły zostać ponownie objęte refundacją, gdy podmioty odpowiedzialne złożą wnioski spełniające wymogi ustawy o refundacji o czym zostały poinformowane przez Ministra Zdrowia. Trwające obecnie postępowania refundacyjne wobec leków Forxiga i Invokana, zainicjowane na skutek przedłożenia wniosków o których mowa powyżej, są aktualnie na zaawansowanym etapie procedowania.*

W odpowiedzi, wnioskodawca wskazuje m.in., iż (...) odnosząc się do różnic w opisie komparatorów w analizie problem decyzyjnego i analizie wpływu na budżet należy podkreślić, że w każdej z analiz wskazano, że komparatorem standardowe leczenie przeciwcukrzycowe, ustalone dla każdego pacjenta w sposób zindywidualizowany, do którego dodawana jest empagliflozyna. W przypadku tak sformułowanego komparatora należy więc mieć na uwadze, że szeroko pojęta indywidualizacja leczenia oraz mnogość schematów leczenia z niej wynikających powoduje, że w analizach stosowane są pewne uproszczenia (np. uogólnienia w zakresie sposobu wyróżniania schematów lekowych) lub wyróżnienie w analizach wpływu na budżet dodatkowych leków w porównaniu do analizy klinicznej (co może wynikać z dostępności dodatkowych danych).

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Zgodnie z informacją podaną w analizie klinicznej wnioskodawcy, cel analizy stanowi 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, w związku z rozszerzeniem populacji refundacyjnej o chorych stosujących jeden lek przeciwcukrzycowy oraz chorych z HbA1c $\geq 7\%$ i $< 7,5\%$.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą (HbA1c $\geq 7\%$ i $< 7,5\%$) oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z cukrzycą typu 2 bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego wiek < 18 r.ż. chorzy z cukrzycą typu 2 z prawidłowo kontrolowaną glikemią lub nie stosujący leczenia przeciwcukrzycowego dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji obejmującej pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą (HbA1c $\geq 7\%$), poszukując następnie wyników w podgrupach w zależności od towarzyszącego leczenia przeciwcukrzycowego oraz wartości HbA1c 	<ul style="list-style-type: none"> Wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem względem istniejącego wskazania refundacyjnego dla empagliflozyny (EMPA). W analizach przedłożonych przez wnioskodawcę, w tym w AKL wskazano, że zmiana wskazania refundacyjnego związana jest z rozszerzeniem populacji refundacyjnej o chorych stosujących jeden lek przeciwcukrzycowy oraz chorych z HbA1c $\geq 7\%$ i $< 7,5\%$. Natomiast w ramach wskazania podanego we wniosku refundacyjnym nie określono limitu HbA1c jako definicji niekontrolowanej cukrzycy[^]. Podsumowując, wskazanie określone we wniosku nie jest w pełni zgodne ze wskazaniem uwzględnionym w analizach wnioskodawcy (wskazanie z wniosku - brak określenia limitu HbA1c jako definicji niekontrolowanej cukrzycy; wskazanie w analizach - poziom HbA1c $\geq 7\%$).
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> empagliflozyna podawana doustnie w dawce 10 mg, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zapisami ChPL, dodana do dotychczas stosowanego, standardowego leczenia przeciwcukrzycowego (SoC, ang. Standard of Care) 	<ul style="list-style-type: none"> interwencja inna niż zdefiniowana 	-
Komparatory**	<ul style="list-style-type: none"> kontynuacja dotychczas stosowanego, standardowego leczenia przeciwcukrzycowego (SoC) tj.: doustnych leków przeciwcukrzycowych (OADs) oraz insuliny, stosowanych w monoterapii lub skojarzeniu, +/- placebo 	<ul style="list-style-type: none"> komparatory inne niż zdefiniowane (np. terapia behawioralna) stosowanie innego inhibitora SGLT2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna, inny) 	Zgodnie z uwagami w rozdz. 3.6
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (w tym zawał serca i udar zakończony zgonem) 	<ul style="list-style-type: none"> badania nieukierunkowane na ocenę punktów końcowych o największej istotności klinicznej, tj. 	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> o zdarzenia sercowo-naczyniowe niezakończone zgonem (w tym zawał serca, udar, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej) o zgon niezależnie od przyczyny (śmiertelność ogólna) o niewydolność serca o zdarzenia m kronacyniowe o hospitalizacje o kontrola glikemii o kontrola masy ciała, ciśnienia tętniczego, lipidogramu, leczenia przeciwwzakrzepowego o utrzymanie czynności nerek o jakość życia • bezpieczeństwo 	<p>badania, w których I-rzędowy (główny) punkt końcowy był inny niż ≥ 1 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</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena wyłącznie farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie 	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, • badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, • badania pragmatyczne, postmarketingowe • rejestry chorych w formie pełnotekstowej oceniające opisywaną interwencję • abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT dotyczących analizowanej interwencji 	<ul style="list-style-type: none"> • badania na zwierzętach, • badania in vitro, • serie przypadków • analizy ekonomiczne; • abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej 	-
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • włączono publikacje w języku polskim lub angielskim, • nie zastosowano ograniczeń czasowych 	-	-

Skróty: ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; EMPA – empagliflozyna; HbA1c – hemoglobina glikowana (ang. *glycated hemoglobin*); OADs – doustne leki przeciwcukrzycowe; RCT – randomizowane badania kliniczne (ang. *randomized clinical trials*); SGLT-2 – kotransporter sodowo-glukozowy 2; SoC – standardowe leczenie przeciwcukrzycowe (ang. *standard of care*)

^wskazanie określone we wniosku refundacyjnym stanowi 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

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, The Cochrane Library.

W celu identyfikacji niepublikowanych badań dokonano również przeglądu stron internetowych rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu) oraz nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku.

Wyszukiwania prowadzono również w oparciu o bibliografię odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych.

Dodatkowo przeszukano doniesienia konferencyjne poniższych towarzystw naukowych: ADA (American Diabetes Association), EASD (European Association for the Study of Diabetes), IDF (International Diabetes Federation)

World Diabetes Congress - Past IDF Congresses), WCIRDC (World Congress on Insulin Resistance, Diabetes and Cardiovascular Disease), AACE (American Association of Clinical Endocrinologists), ESC (European Society of Cardiology Congress), AHA (American Heart Association), ACC (American College of Cardiology), ESH (European Society of Hypertension).

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 (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (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 VigiAcces prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 2 października 2023 r.

Selekcja badań została przeprowadzona przez dwóch niezależnych analityków, a w przypadku niezgodności starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych zostało przeprowadzone poprawnie w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia oraz wykorzystanych źródeł.

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 w dniach 26.10.2023 r.

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

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny (+ standardowa terapia) vs PLC (+ standardowa terapia) w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową (randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie EMPA-REG OUTCOME z grupą kontrolną).

Ponadto, w wyniku wyszukiwania opracowań wtórnych od analizy włączono 2 przeglądy systematyczne:

- Arronow 2017 – celem przeglądu była ocena skuteczności empagliflozyny w zakresie śmiertelności i zachorowalności z przyczyn sercowo-naczyniowych w cukrzycy typu 2;
- Jiang 2022 – celem przeglądu była ocena względnej skuteczności obecnie stosowanych wyników sercowo-naczyniowych wszystkich rodzajów i dawek inhibitorów SGLT-2 u chorych na cukrzycę typu 2.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę badania EMPA-REG OUTCOME, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny (Jardiance) w porównaniu z placebo u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową.

Tabela 15. Skrócowa charakterystyka badania EMPA-REG OUTCOME włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
EMPA-REG OUTCOME Publikacje pełnotekstowe: Zinman 2014, Zinman 2015, Zinman 2017, Fitchett 2016, Inzucchi 2018, Inzucchi 2020, McGuire 2020, Wanner 2016	<u>Typ badania:</u> Prospektywne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, w układzie równoległym, z kontrolą placebo, międzynarodowe (42 krajów, w tym w Polsce), wieloośrodkowe (592 ośrodków). <u>Typ randomizacji:</u> randomizacja komputerowa w blokach do 3 grup leczenia w stosunku 1:1:1 (EMPA 10, EMPA 25 oraz STD+PLC)	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 2 (chorzy leczeni lub nieleczeni farmakologicznie) • brak wystarczającej kontroli glikemii w okresie screeningu*** • wiek 18 lat lub więcej • BMI 45 kg/m² lub mniej • wysokie ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych: 	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia sercowo-naczyniowe: 3P-MACE (3-Point Major Adverse Cardiovascular Event) – wystąpienie zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca niezakończony zgonem lub udaru mózgu niezakończony zgonem <u>Drugorzędowy punkt końcowy:</u>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Abstrakty i materiały konferencyjne:</u> George 2017, Jurišić-Eržen 2016, Jurišić-Eržen 2016a, Fitchett 2016a, Neeland 2016, Neeland 2016b, Schernthaner 2016, Schernthaner 2016a, Wanner 2016a, Zinman 2015a, Inzucchi 2015.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim oraz Eli Lilly</p>	<p><u>Hipoteza:</u> testowanie hierarchicznie[^] – 4 hipotezy: - non-inferiority (bezpieczeństwo) w 3P-MACE* i 4P-MACE; -superiority (skuteczność) w 3P-MACE i 4P-MACE.</p> <p><u>Fazy badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Faza wstępna: terapia podstawowa (ustabilizowane wcześniejsze leczenie hipoglikemizujące) + placebo p.o. 1×dz Faza podwójnie zaślepiąca: <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> EMPA 10: EMPA 10 mg + PLC imitujące EMPA 25 mg (p.o. 1x dz.) + STD** EMPA 25: EMPA 25 mg + PLC imitujące EMPA 10 mg (p.o. 1x dz.) + STD** <p><u>Komparator:</u> PLC: PLC imitujące EMPA 10 mg + PLC imitujące EMPA 25 mg (p.o. 1x dz.) + STD**</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> EMPA: 3,2 (2,2; 3,6) lat PLC: 3,1 (2,2; 3,5) lat <p><u>Mediana okresu terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> EMPA: 2,6 (2,0; 3,4) lat PLC: 2,6 (1,8; 3,4) lat <p><u>Metoda analizy wyników:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> analiza główna (konfirmacyjna) mITT dla I- i II-punktu końcowego, analizy dodatkowe (eksploracyjne) porównania poszczególnych dawek (EMPA-10 i EMPA-25) vs STD+PLC oraz analizy dla wszystkich punktów końcowych innych niż I- i podstawowy II-rzędowy punkt końcowy 	<ul style="list-style-type: none"> potwierdzony przebyty zawał serca udokumentowana jednonaczyniowa lub wielonaczyniowa choroba niedkwienna serca niestabilna dławica piersiowa przebyty udar mózgu choroba zarostowa tętnic obwodowych <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> niekontrolowana hiperglikemia przy porannym stężeniu > 240 mg/dl (> 13,3 mmol/l) w trakcie fazy wstępnej nieprawidłowe wartości wyników laboratoryjnych wskazujące na chorobę wątroby (ALT, AST lub ALP > 3-krotności GGN) planowany zabieg chirurgiczny lub angioplastyka w ciągu 3 miesięcy 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 niewydolność nerek, zaburzenia endokrynologiczne oraz inne istotne schorzenia oraz stany kliniczne, mogące narażać pacjenta na niebezpieczeństwo podczas udziału w badaniu 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 <p><u>Liczba pacjentów: 7 020:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> EMPA; N = 4 687: <ul style="list-style-type: none"> EMPA 10: N = 2 345 EMPA 25: N = 2 342 PLC: N = 2 333 <p><u>Liczba chorych utraconych z badania[#]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> EMPA 10: przedwczesne odstawienie leczenia (n=555; 23,7%): zdarzenia niepożądane (n=267; 11,4%), odmowa kontynuacji leczenia ze względu na zdarzenia niepożądane (n=118; 5,0%), niezgodność z protokołem (n=15; 0,6%), utrata możliwości kontynuacji badania (n=9, 0,4%), brak skuteczności^{##} (n=1; <0,1%), inne (n=142; 6,1%), dane zaginione (n=3; 0,1%) EMPA 25: przedwczesne odstawienie leczenia (n=542; 23,1%): zdarzenia niepożądane (n=273; 11,7%), odmowa kontynuacji leczenia ze względu na zdarzenia niepożądane (n=122; 5,2%), niezgodność z protokołem (n=12; 0,5%), utrata możliwości kontynuacji badania (n=6, 0,3%), brak 	<ul style="list-style-type: none"> zdarzenia sercowo-naczyniowe: 4P-MACE, definiowane jak 3P-MACE wraz z dodatkowym zdarzeniem w postaci hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej <p><u>Dodatkowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zgony (ogółem, sercowo-naczyniowe, nie związane z chorobą sercowo-naczyniową) hospitalizacje (ogółem, z powodu niewydolności serca) zawały serca (różne kategorie) niewydolność serca (ogółem i ciężka) zdarzenia mikronaczyniowe kontrola glikemii (HbA1c, FPG, leczenie hipoglikemizujące) kontrola masy ciała kontrola ciśnienia tętniczego kontrola stężenia lipidów (cholesterol całkowity, HDL, LDL) profilaktyka przeciwzakrzepowa (dodanie leku przeciwzakrzepowego) utrzymanie czynności nerek (zmiany eGFR, zmiany stężenia kwasu moczowego) bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		skuteczności ^{##} (n=0; 0%), inne (n=125; 5,3%), dane zaginione (n=4; 0,2%) <ul style="list-style-type: none"> • PLC: przedwczesne odstawienie leczenia (n=683; 29,3%): zdarzenia niepożądane (n=303; 13,0%), odmowa kontynuacji leczenia ze względu na zdarzenia niepożądane (n=172; 7,4%), niezgodność z protokołem (n=15; 0,6%), utrata możliwości kontynuacji badania (n=15; 0,6%), brak skuteczności^{##} (n=11; 0,5%), inne (n=162; 6,9%), dane zaginione (n=5; 0,2%) 	

Skróty: 3P-MACE – złożony punkt końcowy obejmujący główne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *3-Point Major Adverse Car-diovascular Endpoint*): wystąpienie zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca niezakończony zgonem lub udaru mózgu niezakończony zgonem; 4P-MACE – złożony punkt końcowy obejmujący główne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *4-Point Major Adverse Car-diovascular Endpoint*) składający się z 3P-MACE i hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej; ALP – fosfataza alkaliczna; ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); eGFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*); EMPA – empagliflozyna; FPG – glukoza na czczo (ang. *fasting plasma glucose*); GGN – górna granica normy; HbA_{1c} – hemoglobina glikowana (ang. *glycated hemoglobin*); HDL – lipoproteiny o wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein*); LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein*); mITT – zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *modified intention to treat*); PLC – placebo; SGLT2 – kotransporter glukozowo-sodowy 2 (ang. *sodium-glucose linked transporter 2*); STD – terapia standardowa

* non-inferiority margin: górna granica 95,02% CI wokół HR < 1,3 (wyznaczono na podstawie wytycznych FDA dotyczących rejestracji leków do stosowania w cukrzycy typu 2, FDA 2008).

^każda kolejna hipoteza mogła zostać poddana testowi tyko wtedy, jeżeli hipoteza poprzedzającego stopnia nie została odrzucona przy wymaganym poziomie istotności statystycznej ($\alpha = 0,025$, test jednostronny).

**dodatkowe leczenie uwzględniające standardowe postępowanie w cukrzycy według lokalnych wytycznych (farmakologiczne lub wyłącznie dieta i ćwiczenia). Zgodnie z charakterystyką badania EMPA-REG OUTCOME, w grupie EMPA 10 (N=2 345) stosowano: monoterapię ogółem (n=704; 30,0%): insulina (n=317; 13,5%), metformina (n=264; 11,3%), pochodne sulfonilomocznika (n= 107; 4,6%); terapia dwulekowa ogółem (n=1 110; 47,3%); leki stosowane w monoterapii lub leczeniu skojarzonym: metformina (n=1 729; 73,7%), pochodne sulfonilomocznika (n=985; 42,0%), inhibitory DDP-4 (n=282; 12,0%), agoniści PPAR- γ (n=96; 4,1%), agoniści GLP-1 (n=68; 2,9%), insulina (n=1 132; 48,3%; dzienna dawka insuliny: 52,5 j.m.); w grupie PLC (N=2 333) stosowano: monoterapię ogółem (n=691; 29,6%): insulina (n=326; 14,0%), metformina (n=234; 10,0%), pochodne sulfonilomocznika (n= 113; 4,8%); terapia dwulekowa ogółem (n=1 148; 49,2%); leki stosowane w monoterapii lub leczeniu skojarzonym: metformina (n=1 734; 74,3%), pochodne sulfonilomocznika (n=992; 42,5%), inhibitory DDP-4 (n=267; 11,4%), agoniści PPAR- γ (n=101; 4,3%), agoniści GLP-1 (n=70; 3,0%), insulina (n=1 135; 48,6%; dzienna dawka insuliny: 52,0 j.m.); Dane dotyczące dziennej dawki insuliny były niedostępne dla 18 pacjentów w grupie PLC i 10 w grupie EMPA 10.

*** w grupie wyjściowo niestosującej terapii lekami hipoglukemizującymi poziom HbA_{1c} mieścił się w przedziale od $\geq 7,0\%$ do $\leq 9,0\%$, natomiast w grupie stosującej wyjściowo terapię lekami hipoglukemizującymi poziom HbA_{1c} mieścił się w przedziale od $\geq 7,0\%$ do $\leq 10,0\%$

[#]na podstawie publikacji Zinman 2025, Supplementary data, Section H

^{##}Hiperglikemia powyżej poziomu określonego w protokole pomimo intensyfikacji lub dodania leczenia hipoglikemizującego, publikacja Zinman 2015.

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 5 AKL wnioskodawcy. Charakterystyka uwzględnionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych Aronow 2017 oraz Jian 2022 została przedstawiona w rozdziale 3 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badania EMPA-REG OUTCOME za pomocą skali Jadada (5/5 punktów) oraz za pomocą narzędzia Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2) służącego do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego.

Sumarycznie, ryzyko błędu systematycznego uznano za niskie dla wszystkich punktów końcowych z wyjątkiem parametrów laboratoryjnych i parametrów związanych z masą ciała. Dla powyższych punktów końcowych, ryzyko błędu wynikające z brakujących wyników oceniono jako średnie. Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy.

Szczegóły oceny przedstawia poniższa tabela.

Tabela 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2) – badanie EMPA-REG OUTCOME

Oceniany element	EMPA-REG OUTCOME
Metoda randomizacji	Niskie
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie

Oceniany element	EMPA-REG OUTCOME
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie
Zaślepienie oceny efektów	Niskie
Niekompletne dane	Niskie/Średnie*
Selektywne raportowanie	Niskie
Inne	Niskie
Ogólna ocena	Niskie

*ryzyko błędu wynikające z brakujących wyników oceniono jako średnie dla następujących punktów końcowych: parametry laboratoryjne, parametry związane z masą ciała. W przypadku punktu końcowego dotyczącego oceny nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii oraz obejmujących je złożonych punktów końcowych analiza uwzględniała chorych, u których wyjściowo nie stwierdzono makroalbuminurii i w przypadku których dostępne były wyniki pomiarów stężenia kreatyniny w osoczu (wyjściowe i późniejsze) oraz wyniki oceny wskaźnika albumina/kreatynina. Makroalbuminurię stwierdzono wyjściowo u ok. 11% chorych, a analizę tych punktów końcowych przeprowadzono u ok. 88% pacjentów, przez co można wnioskować, że dane do analizy były dostępne u prawie wszystkich analizowanych chorych.

Uwzględnione w AKL, przeglądy systematyczne Aronow 2017 i Jiang 2022 wnioskodawca ocenił za pomocą skali AMSTAR 2. Oba przeglądy systematyczne charakteryzowały się krytycznie niską oceną wiarygodności. W przypadku przeglądu Aranow 2017 wykazano brak rejestracji protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu, niezgodności wynikające z przeprowadzenia wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych, brak uzasadnienia przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu oraz oceny ryzyka wystąpienia błędu publikacji i jego wpływu na wynik metaanalizy.

W przypadku przeglądu Jiang 2022 stwierdzono brak rejestracji protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu, niezgodności wynikające z przeprowadzenia wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych oraz brak uzasadnienia przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu.

Ocena jest zgodna z oceną analityków Agencji.

Ograniczenia jakości danych według wnioskodawcy:

- W uwzględnianym badaniu podgrupy chorych wyróżnionych ze względu na stężenie wyjściowe HbA1c przedstawiono z różnymi progami, w tym 7% oraz 8% - uwzględnione dane prezentowały więc teoretycznie wynik dla szerszej populacji niż poszukiwana podgrupy chorych, o którą będzie poszerzany zakres refundacyjny, a więc pacjentów z wyjściowym HbA1c wynoszącym $\geq 7\%$ do $< 7,5\%$ - niemniej jednak, wynik dla podgrupy chorych z HbA1c 7%-8% wydaje się dobrym przybliżeniem poszukiwanej populacji docelowej;
- 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 przeciwcukrzycowe, jak i wyjściowe stężenie HbA1c, w związku z czym nie było możliwe niezależne potwierdzenie zrównoważenia znanych czynników zakłócających pomiędzy chorymi leczonymi empagliflozyną a poddawany 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 subpopulacjach chorych, zwłaszcza, że zarówno odsetek pacjentów leczonych insuliną, jak i chorych z HbA1c $< 8\%$ w obrębie populacji mITT był bliski 50%.
- 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 wyników z zaplanowanego, eksploracyjnego charakteru analiz wszystkich punktów końcowych poza 3P-MACE i 4P-MACE. Eksploracyjny status analiz stanowi jednak ograniczenie wiarygodności wniosków dotyczących większości ocenionych 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 wyodrębnionej 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.
- 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 błędów 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.
- 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 w subpopulacji chorych wyróżnionych z uwagi na towarzyszące leczenie przeciwcukrzycowe, jak i wyjściowe stężenie HbA1c (w tym wynoszące < 8%) w porównaniu z populacją mITT.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków

- W badaniu EMPA-REG OUTCOME nie raportowano wyników dotyczących jakości życia.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków

- Wnioskowane wskazanie refundacyjne nie odpowiada w pełni populacji uwzględnionej w badaniu EMPA-REG OUTCOME.

Do badania mogli być kwalifikowani pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym definiowanym poprzez wcześniejsze wystąpienie u pacjenta określonych incydentów sercowo-naczyniowych (zawału serca, niestabilnej dławicy piersiowej, choroby niedokrwiennej serca potwierdzonej w koronarografii lub testami wysiłkowymi, udaru mózgu lub choroby zarostowej tętnic obwodowych, czyli z udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego).

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 również 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn lub ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. Tym samym, badanie EMPA-REG OUTCOME spełnia kryterium bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego określonego jako potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, natomiast brak jest wyników odpowiadających populacji zdefiniowanej poprzez pozostałe kryteria wskazania refundacyjnego (populacja pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą bez potwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej charakteryzująca się jedynie powikłaniami narządowymi lub obecnością czynników ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej).

- Wnioskowane wskazanie refundacyjne obejmuje rozszerzenie populacji o pacjentów po nieskutecznej terapii co najmniej jednym lekiem przeciwcukrzycowym (obecnie lek Jardiance jest refundowany po nieskuteczności 2 leków hipoglikemizujących tj. w populacji węższej niż wnioskowana). W badaniu klinicznym wskazano odsetki pacjentów stosujących poszczególne leki przeciwcukrzycowe w ramach monoterapii oraz terapii skojarzonej¹⁵. Przy czym brak jest odrębnych wyników analizy skuteczności uwzględniającej subpopulację pacjentów w zależności od stosowanego schematu leczenia (po nieskuteczności 1 leku przeciwcukrzycowego), co ogranicza wnioskowanie w przedmiotowym zakresie.
- Ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań porównujących empagliflozynę w terapii skojarzonej z odpowiednim dwu lub trzy lekowym komparatorem. Porównanie w badaniu EMPA-REG OUTCOME przeprowadzono z komparatorem zbiorczym uwzględniającym różne terapie co oznacza, że porównaniu mógł podlegać np. schemat dwulekowy z monoterapią lekiem pierwszego wyboru. W związku z tym, trudno ocenić czy stosowane schematy oraz ich dawkowanie w ramieniu placebo stanowiły optymalną, odzwierciedlającą praktykę kliniczną, terapię refundowaną w Polsce.
- Badanie *EMPA-REG OUTCOME* zaprojektowano w sposób umożliwiający z odpowiednią mocą statystyczną ocenić zakładane punkty końcowe wśród chorych leczonych empagliflozyną – bez względu na dawkowanie (analiza główna badania). Przedstawione dodatkowe analizy w podgrupach wyróżnionych ze względu na dawkę empagliflozyny (EMPA-10 i EMPA-25) miały charakter eksploracyjny. Należy wskazać, iż liczebności tych podgrup były około dwukrotnie mniejszej niż cała oceniana grupa co wpływa na zmniejszenie mocy statystycznej.

Zgodnie z ChPL Jardiance u pacjentów tolerujących dawkę 10 mg empagliflozyny raz na dobę z wartością eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i wymagających ścisłej kontroli glikemii, dawkę można zwiększyć do 25 mg raz na dobę. Maksymalna dawka dobową to 25 mg.

¹⁵ W momencie włączenia do badania monoterapię lekiem hipoglikemizującym otrzymywało ok. 30% pacjentów. Do najczęściej stosowanych leków należały: metformina (74%), pochodne sulfonilomocznika (43% grupy EMPA, 42,5% grupy STD+PLC) i insulina (48% grupy EMPA, 49% grupy STD+PLC). Insulinę w monoterapii stosowało około 13% chorych, monoterapię metforminą ok. 11% pacjentów a monoterapię pochodną sulfonilomocznika ok 4,7% pacjentów.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki badania EMPA-REG OUTCOME. Różnice istotne statystycznie zostały pogrubione. W analizie klinicznej przedstawiono wyniki w populacji mITT – pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku - stanowiącej zgodnie z protokołem podstawę wnioskowania z badania.

Z uwagi na fakt, że obecnie wniosek o refundację obejmuje empagliflozynę w dawce 10 mg, w przedmiotowej AWA w pierwszej kolejności przedstawiono wyniki dla porównania empagliflozyny (EMPA-10) we wnioskowanej dawce (10 mg). Przedstawiono również wyniki dla subpopulacji w zależności o wyjściowego poziomu HbA1c.

Ponadto, ze względu na projekt badania oraz fakt, iż hipotezy w badaniu EMPA-REG OUTCOME testowano porównując łączną grupę pacjentów leczonych empagliflozyną (w dawce 10 lub 25 mg) względem grupy kontrolnej (STD + EMPA vs STD+PLC), zaprezentowano też zestawienie wyników łącznych raportowanych w niniejszym badaniu.

W ramach niniejszej AWA odstąpiono od prezentacji wyników dla podgrup wyróżnionych ze względu na rodzaj stosowanego leczenia towarzyszącego, ze względu na brak szczegółowych wyników w odniesieniu do linii leczenia i poszczególnych schematów.

Szczegółowe wyniki znajdują się w rozdziale 5 AKL Wnioskodawcy.

EMPA-10 + STD vs PLC + STD

I-rzędowy punkt końcowy: 3P-MACE - złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, pierwsze wystąpienie zawału serca (niezakończony zgonem, z wyłączeniem zawału niemego) lub niezakończony zgonem udar mózgu

Zgodnie z wynikami badania EMPA-REG OUTCOME nie stwierdzono IS różnic pomiędzy technologią wnioskowaną stosowaną w dawce 10 mg (grupa EMPA-10) a placebo w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 3P-MACE (zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru mózgu): 10,4% w grupie EMPA-10 + STD vs 12,1% w grupie PLC + STD (HR=0,85 [95% CI: 0,72; 1,01], p=0,07).

Szczegółowe wyniki w poniższej tabeli.

Tabela 17. Pierwszorzędowe punkty końcowe – EMPA-10 + STD vs. PLC + STD (badanie EMPA-REG OUTCOME), publikacja Zinman 2015

Punkt końcowy	EMPA-10 + STD		PLC + STD		HR [95%CI]*	p
	n (%)	N	n (%)	N		
Pacjenci ogółem EMPA-10 + STD						
3P-MACE	243 (10,4)	2 345	282 (12,1)	2 333	0,85 (0,72; 1,01)	0,07
Pacjenci z wyjściową HbA1c <8,5%						
3P-MACE						

Skróty: 3P-MACE (3 punktowy ciężki niepożądany incydent sercowo-naczyniowego, ang. *3 point major adverse cardiac events*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); EMPA – empagliflozyna; HR – ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); PLC – placebo; STD – leczenie standardowe

** obliczono na podstawie danych zawartych w CTR

II-rzędowy punkt końcowy: 4P-MACE - złożony punkt końcowy: 3P-MACE i hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej), śmiertelność całkowita (zgony, bez względu na przyczynę)

Szczegółowe wyniki w poniższej tabeli.

Tabela 18. Drugorzędowe punkty końcowe – EMPA-10 + STD vs. PLC + STD (badanie EMPA-REG OUTCOME), publikacja Zinman 2015

Punkt końcowy	EMPA-10 + STD		PLC + STD		HR [95%CI]*	p
	n (%)	N	n (%)	N		
Pacjenci ogółem EMPA-10mg						
4P-MACE	300 (12,8)	2 345	333 (14,3)	2 333	0,89 (0,76; 1,04)	0,15
Pacjenci z wyjściową HbA1c <8,5%						
4P-MACE						

Skróty: 4P-MACE (3 punktowy ciężki niepożądany incydent sercowo-naczyniowego, ang. *4 point major adverse cardiac events*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); EMPA – empagliflozyna; HR – ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); PLC – placebo; STD – leczenie standardowe

** obliczono na podstawie danych zawartych w CTR

Ocena częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych (analiza post-hoc na podstawie McGuire 2020)

Nie odnotowano IS różnic w częstości wystąpienia pierwszego zdarzenia zakwalifikowanego do MACE między EMPA-10 + STD i PLC + STD. Stwierdzono znamienne różnice w częstości występowania łącznej liczby zdarzeń zakwalifikowanych do MACE na korzyść EMPA-10: 3P-MACE – 0,76 (95% CI: 0,63; 0,91), p=0,0030 i 4P-MACE – 0,81 (95% CI: 0,69; 0,96), p=0,0126.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Ocena punktów końcowych wyrażona jako stosunek częstości (pierwsze zdarzenia vs łączna liczba zdarzeń) – EMPA-10 + STD vs. PLC + STD (badanie EMPA-REG OUTCOME), publikacja McGuire 2020

Punkt końcowy	EMPA-10 + STD		PLC + STD		RR [95%CI]*	p
	n (%)	n/1000 pt-y	n (%)	n/1000 pt-y		
Pierwsze zdarzenie						
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
Łączna liczba zdarzeń						
3P-MACE	279	43,68	351	57,56	0,76 (0,63; 0,91)	0,0030
4P-MACE	359	57,33	425	71,01	0,81 (0,69; 0,96)	0,0126

Skróty: 3P-MACE (3 punktowy ciężki niepożądany incydent sercowo-naczyniowego, ang. *3 point major adverse cardiac events*); 4P-MACE (3 punktowy ciężki niepożądany incydent sercowo-naczyniowego, ang. *4 point major adverse cardiac events*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); EMPA – empagliflozyna; RR – ryzyko względne (ang. *risk ratio*); PLC – placebo; STD – leczenie standardowe

Pozostałe punkty końcowe

Zgon, inne punkty końcowe oceniane w kategorii wyników sercowo-naczyniowych, hospitalizacja

Zgodnie z wynikami badania EMPA-REG OUTCOME występowanie zgonu ogółem, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacji bez względu na przyczynę raportowano IS rzadziej grupie EMPA-10 niż PLC

(odpowiednio HR=0,70 [95% CI: 0,56; 0,87], p=0,001, NNT=41; HR=0,65 [95% CI: 0,50; 0,85], p=0,002 oraz HR=0,84 [95% CI: 0,77; 0,92], p<0,001).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą EMPA-10 + STD a grupą PLC + STD w odniesieniu do ryzyka wystąpienia następujących, odrębnie analizowanych zdarzeń sercowo-naczyniowych: zawału mięśnia sercowego (z włączeniem i wyłączeniem zawału niemego), niemego zawału serca, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, angioplastyki naczyń wieńcowych, udaru mózgu (śmiertelnego lub nie oraz niezakończonego zgonem) oraz przemijającego napadu niedokrwiennego.

Szczegół przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Pozostałe punkty końcowe – EMPA-10 + STD vs. PLC + STD (badanie EMPA-REG OUTCOME), publikacja Zinman 2015, Fitchett 2016

Punkt końcowy	EMPA-10 + STD N = 2 345 n(%)	PLC + STD N = 2 333 n(%)	HR [95%CI]	p	NNT
Zgon (ogółem)	137 (5,8)	194 (8,3)	0,70 (0,56; 0,87)	0,001	41*
Hospitalizacja bez względu na przyczynę	828 (35,3)	925 (39,6)	0,84 (0,77; 0,92)	<0,001	-
Zgon sercowo-naczyniowy ^{3P,4P}	90 (3,8)	137 (5,9)	0,65 (0,50; 0,85)	0,002	-
Zawał serca (śmiertelny lub nie), z wyłączeniem zawałów niemych	101 (4,3)	126 (5,4)	0,79 (0,61; 1,03)	0,09	-
Zawał serca niezakończony zgonem, z wyłączeniem zawałów niemych ^{3P,4P}	96 (4,1)	121 (5,2)	0,79 (0,60;1,03),	0,08	-
Niemy zawał serca†	19 (1,6)	15 (1,2)	1,32 (0,67; 2,60)	0,42	-
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej ^{4P}	69 (2,9)	66 (2,8)	1,03 (0,74; 1,45)	0,85	-
Angioplastyka naczyń wieńcowych	154 (6,6)	186 (8,0)	0,81 (0,65; 1,00)	0,05	-
Udar mózgu (śmiertelny lub nie)	85 (3,6)	69 (3,0)	1,22 (0,89; 1,68)	0,21	-
Udar mózgu niezakończony zgonem ^{3P,4P}	77 (3,3)	60 (2,6)	1,27 (0,91; 1,79)	0,16	-
Przemijający napad niedokrwieny	19 (0,8)	23 (1,0)	0,83 (0,45; 1,53)	0,56	-

Skróty: 3P-MACE (3 punktowy ciężki niepożądany incydent sercowo-naczyniowego, ang. *3 point major adverse cardiac events*); 4P-MACE (4 punktowy ciężki niepożądany incydent sercowo-naczyniowego, ang. *4 point major adverse cardiac events*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); EMPA – empagliflozyna; HR – ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); NNT - liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*); PLC – placebo; STD – leczenie standardowe

* wartość obliczona przez autorów badania, przy założeniu rozkładu wykładniczego

† 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

Wyniki związane z niewydolnością serca oraz zdarzenia mikronaczyniowe

W ramieniu EMPA-10 + STD w porównaniu do PLC + STD stwierdzono IS niższe ryzyko wystąpienia: hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu sercowo-naczyniowy (z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu), hospitalizacji lub zgonu z powodu niewydolności serca, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, stwierdzonej przez badacza niewydolności serca oraz ciężkiej niewydolności serca. Ponadto raportowano IS niższe względne ryzyko nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii lub zgonu sercowo-naczyniowego oraz nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii w ramieniu EMPA-10 vs. PLC.

Szczegół przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 21. Pozostałe punkty końcowe związane z niewydolnością serca – EMPA-10 vs. PLC (badanie EMPA-REG OUTCOME), publikacja Zinman 2015, Fitchett 2016

Punkt końcowy	EMPA-10 + STD N = 2 345 n (%)	PLC + STD N = 2 333 n (%)	HR [95%CI]	p
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy (z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu)	133 (5,7)	198 (8,5)	0,66 (0,53; 0,83)	0,001
Hospitalizacja lub zgon z powodu niewydolności serca	62 (2,6)	104 (4,5)	0,59 (0,43; 0,81)	0,001
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	60 (2,6)	95 (4,1)	0,62 (0,45; 0,86)	0,004
Niewydolność serca (stwierdzona przez badacza)	106 (4,5)	143 (6,1)	0,73 (0,57; 0,94)	0,014
Ciężka niewydolność serca (stwierdzona przez badacza)	99 (4,2)	136 (5,8)	0,72 (0,55; 0,93)	0,012

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); EMPA – empagliflozyna; HR – ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); PLC – placebo; STD – leczenie standardowe

Tabela 22. Pozostałe punkty końcowe związane z zdarzeniami mikronaczyniowymi – EMPA-10 + STD vs. PLC + STD (badanie EMPA-REG OUTCOME), publikacja Wanner 2016

Punkt końcowy	EMPA-10 + STD N = 2 055 n (%)	PLC + STD N = 2 061 n (%)	HR [95%CI]	p
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii lub zgon sercowo-naczyniowy	bd.	bd.	0,62 (0,54; 0,72)	<0,001
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii	bd.	bd.	0,61 (0,53; 0,72)	<0,001

Skróty: bd. – brak danych; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); EMPA – empagliflozyna; HR – ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); PLC – placebo; STD – leczenie standardowe

Poziom HbA1c, FPG, masa ciała, modyfikacja lub intensyfikacja leczenie hipoglikemizującego

W ramieniu EMPA-10 odnotowano IS większą redukcję poziomu HbA1c (MD=-0,31 [-0,40; -0,23]), FPG (MD=-8,2 [-12,0; -4,5]) oraz masy ciała (MD=-1,60 [-1,97; -1,23]) w porównaniu do PLC.

Tabela 23. HbA1c, FPG, masa ciała – EMPA-10 vs. PLC (badanie EMPA-REG OUTCOME), okres obserwacji 164 tygodnie, publikacja Schernthaner 2016

Punkt końcowy	EMPA + STD		PLC + STD		MD [95% CI]*	p
	N	średnia	N	średnia		
HbA1c, % (SE)	1006	-0,29 (0,03)	962	0,03 (0,03)	-0,31 (-0,40; -0,23)	<0,001
FPG, mg/dl (SE)	1012	-3,6 (1,4)	965	4,7 (1,4)	-8,2 (-12,0; -4,5)	<0,001
Masa ciała, kg (SE)	1298	-2,4 (0,1)	1239	-0,8 (0,1)	-1,60 (-1,97; -1,23)	<0,001

Skróty: EMPA – empagliflozyna; FPG – glukoza na czczo (ang. *Fasting Plasma Glucose*); HbA1c – hemoglobina glikowana (ang. *glycated hemoglobin*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); PLC – placebo; STD – leczenie standardowe

* analiza z dopasowaniem poziomu zmiennych zakłócających

Zgodnie z wynikami badania EMPA-REG OUTCOME ryzyko względne było znamienne niższe w ramieniu EMPA-10 vs PLC w odniesieniu do następujących punktów końcowych dotyczących modyfikacji terapii hipoglikemicznej” dodanie leku hipoglikemizującego lub intensyfikacji dotychczasowego leczenia (RR=0,61 [0,57; 0,66], p<0,0001, NNT= 5 (5; 6)), intensyfikacji dotychczasowego leczenia (RR=0,59 [0,54; 0,65], p<0,0001, NNT= 7 (6; 8)) oraz dodania leku hipoglikemizującego (RR=0,57 [0,51; 0,64], p<0,0001, NNT= 9 (8; 11)).

Tabela 24. Modyfikacja lub intensyfikacja terapii hipoglikemicznej – EMPA-10 + STD vs. PLC + STD (badanie EMPA-REG OUTCOME), mediana okresu leczenia = 2,6 roku, publikacja Schernthaner 2016

Charakterystyka wyjściowa	EMPA-10 N = 2 345 n(%)	PLC N = 2 333 n(%)	RR [95%CI]*	RD [95%CI]*	NNT
Dodanie leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja dotychczasowego leczenia	779* (33,2)	1264* (54,2)	0,61 (0,57; 0,66) p < 0,0001	-0,21 (-0,24; -0,18) p < 0,0001	5 (5; 6)
Intensyfikacja dotychczasowego leczenia	556* (23,7)	931* (39,9)	0,59 (0,54; 0,65) p < 0,0001	-0,16 (-0,19; -0,14) p < 0,0001	7 (6; 8)
Dodanie leku hipoglikemizującego	363* (15,5)	630* (27,0)	0,57 (0,51; 0,64) p < 0,0001	-0,12 (-0,14; -0,09) p < 0,0001	9 (8; 11)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); EMPA – empagliflozyna; NNT - liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk, risk ratio*); STD – leczenie standardowe

* obliczono na podstawie danych dostępnych w publikacjach.

EMPA + STD vs PLC + STD (populacja łączna EMPA 25 mg i EMPA 10 mg)

W populacji łącznej leczonej EMPA (EMPA 25 mg i EMPA 10 mg) wykazano, że leczenie EMPA + STD, w porównaniu z STD + PLC związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia:

- poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 3P-MACE (zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru) – pierwszorzędnego punktu końcowego badania, na podstawie planowego testu hipotezy typu *superiority*; 10,5 vs 12,1%, HR = 0,86 (95% CI: 0,74; 0,99), p < 0,001;
- zgonu niezależnie od przyczyny, odpowiednio 5,7 vs 8,3%; HR = 0,68 (95% CI: 0,57; 0,82), p < 0,001;
- zgonu sercowo-naczyniowego; 3,7 vs 5,9%; HR = 0,62 (95% CI: 0,49; 0,77), p < 0,001.

Brak IS różnic raportowano w odniesieniu do II-rzędowego punktu końcowego tj. zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 4P-MACE (zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru mózgu i hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi empagliflozyną a chorymi poddawaniymi wyłącznie terapii standardowej w ryzyku wystąpienia następujących, odrębnie analizowanych zdarzeń sercowo-naczyniowych: zawału serca ogółem, zawału serca niezakończonego zgonem, niemego zawału serca, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, angioplastyki naczyń wieńcowych, udaru mózgu ogółem, udaru mózgu niezakończonego zgonem i przemijającego napadu niedokrwiennego. Analogiczne wyniki uzyskano dla wymienionych punktów końcowych w analizie z wyodrębnieniem grup leczonych w dawce dziennej 10 mg empagliflozyny.

W zakresie wyników związanych z niewydolnością serca wykazano, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia: hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu sercowo-naczyniowego z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu; hospitalizacji lub zgonu z powodu niewydolności serca; hospitalizacji z powodu niewydolności serca; ciężkiej niewydolności serca, rozpoczęcia stosowania diuretyków pętlowych, hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub rozpoczęcia stosowania diuretyków pętlowych; hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowego lub rozpoczęcia stosowania diuretyków pętlowych. Spójne wyniki uzyskano dla wymienionych punktów końcowych w analizie z wyodrębnieniem grup leczonych w dawce dziennej 10 mg empagliflozyny.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 25. Zestawienie głównych wyników badania EMPA-REG OUTCOME – skuteczność kliniczna

Punkt końcowy	EMPA + STD	EMPA 10 mg + STD	STD+PLC	EMPA vs STD+PLC	EMPA 10 mg vs STD+PLC
n/N (%); HR (95% CI)					
I-rzędowy punkt końcowy: 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)	0,86 (0,74; 0,99); non-inferiority: p < 0,001 superiority:	0,85 (0,72; 1,01), p = 0,07

Punkt końcowy	EMPA + STD	EMPA 10 mg + STD	STD+PLC	EMPA vs STD+PLC	EMPA 10 mg vs STD+PLC
				p = 0,04	
<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); <i>non-inferiority:</i> p < 0,001 <i>superiority:</i> p = 0,08	0,89 (0,76; 1,04), p = 0,15
Zgon, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita)	269/4687 (5,7)	137/2345 (5,8)	194/2333 (8,3)	0,68 (0,57; 0,82) p < 0,001	0,70 (0,56; 0,87) p = 0,001
Zgon sercowo-naczyniowy ^{3P,4P}	172 (3,7)	90 (3,8)	137 (5,9)	0,62 (0,49; 0,77), p < 0,001	0,65 (0,50; 0,85), p = 0,002
Zawał serca (śmiertelny lub nie), z wyłączeniem zawałów niemych	223 (4,8)	101 (4,3)	126 (5,4)	0,87 (0,70; 1,09), p = 0,23	0,79 (0,61; 1,03), p = 0,09
Zawał serca niezakończony zgonem, z wyłączeniem zawałów niemych ^{3P,4P}	213 (4,5)	96 (4,1)	121 (5,2)	0,87 (0,70; 1,09), p = 0,22	0,79 (0,60; 1,03), p = 0,08
Niemy zawał serca†	38 (1,6)	19 (1,6)	15 (1,2)	1,28 (0,70; 2,33), p = 0,42	1,32 (0,67; 2,60), p = 0,42
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej ^{4P}	133 (2,8)	69 (2,9)	66 (2,8)	0,99 (0,74; 1,34), p = 0,11	1,03 (0,74; 1,45), p = 0,85
Angioplastyka naczyń wieńcowych	329 (7,0)	154 (6,6)	186 (8,0)	0,86 (0,72; 1,04), p = 0,11	0,81 (0,65; 1,00), p = 0,05
Udar mózgu (śmiertelny lub nie)	164 (3,5)	85 (3,6)	69 (3,0)	1,18 (0,89; 1,56), p = 0,26	1,22 (0,89; 1,68), p = 0,21
Udar mózgu niezakończony zgonem ^{3P,4P}	150 (3,2)	77 (3,3)	60 (2,6)	1,24 (0,92; 1,67), p = 0,16	1,27 (0,91; 1,79), p = 0,16
Przemijający napad niedokrwienny	39 (0,8)	19 (0,8)	23 (1,0)	0,85 (0,51; 1,42) p = 0,54	0,83 (0,45; 1,53), p = 0,56
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)	0,66 (0,55; 0,79) p < 0,001	0,66 (0,53; 0,83), p < 0,001
Hospitalizacja lub zgon z powodu niewydolności serca	129/4687 (2,8)	62/2345 (2,6)	104/2333 (4,5)	0,61 (0,47; 0,79) p < 0,001	0,59 (0,43; 0,81), p = 0,001
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	126/4687 (2,7)	60/2345 (2,6)	95/2333 (4,1)	0,65 (0,50; 0,85) p = 0,002	0,62 (0,45; 0,86), p = 0,004
Niewydolność serca (stwierdzona przez badacza)	204/4687 (4,4)	106/2345 (4,5)	143/2333 (6,1)	0,70 (0,56; 0,87) p = 0,001	0,73 (0,57; 0,94), p = 0,014
Ciężka niewydolność serca (stwierdzona przez badacza)	192/4687 (4,1)	99/2345 (4,2)	136/2333 (5,8)	0,69 (0,55; 0,86) p = 0,001	0,72 (0,55; 0,93), p = 0,012
Hospitalizacja lub zgon z powodu niewydolności serca; pacjenci z wyjściowym HbA1c <7%	16/297 (5,4)	-	15/127 (11,8)	0,44 (0,22; 0,89)	-
Hospitalizacja lub zgon z powodu niewydolności serca; pacjenci z wyjściowym HbA1c 7%-8%	114/2042 (5,6)	-	86/1029 (8,4)	0,66 (0,50; 0,87)	-
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca; pacjenci z wyjściowym HbA1c <7%	10/297 (3,4)	-	7/127 (5,5)	0,56 (0,21; 1,48)	-
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca; pacjenci z wyjściowym HbA1c 7%-8%	56/2042 (2,7)	-	43/1029 (4,2)	0,66 (0,44; 0,98)	-

Punkt końcowy	EMPA + STD	EMPA 10 mg + STD	STD+PLC	EMPA vs STD+PLC	EMPA 10 mg vs STD+PLC
Zdarzenie mikronaczyniowe (MV) – złożony punkt końcowy	577/4132 (14,0)	bd.	424/2068 (20,5)	0,62 (0,54; 0,70) p < 0,001	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)	0,61 (0,55; 0,69) p < 0,001	0,62 (0,54; 0,72) p < 0,001
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)	0,89 (0,82; 0,96) p = 0,003	0,84 (0,77; 0,92) p < 0,001
n/N (%); RR (95% CI)					
Dodanie leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja dotychczasowego leczenia w fazie leczenia	1523/4687 (32,5)	779/2345 (33,2)	1264/2333 (54,2)	0,60 (0,57; 0,63) NNT = 5 (5; 6) p < 0,0001	0,61 (0,57; 0,66) NNT = 5 (5; 6) p < 0,0001
Dodanie leku hipotensyjnego	1903/4687 (40,6)	bd.	1106/2333 (47,4)	0,86 (0,81; 0,90) NNT = 15 (11; 24) p < 0,0001	bd.
Dodanie leku hipolipemizującego;	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.

Skróty: bd – brak danych; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); EMPA – empagliflozyna; HR – iloraz hazardów (ang. *hazard ratio*); NNT - liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*); PLC – placebo; RR – ryzyko względne (ang. *relative risk, risk ratio*); STD – leczenie standardowe

^{3P}składowa złożonego punktu końcowego 3P-MACE;

^{4P}składowa złożonego punktu końcowego 4P-MACE;

[†]częstość występowania niemego zawału serca zbadano w subpopulacji 2378 pacjentów w grupie EPA i 1211 pacjentów w grupie STD+PBO (oceny tego punktu końcowego nie wykonywano u pacjentów, u których niemy zawał serca stwierdzono w wyjściowym elektrokardiogramie, z określonymi zaburzeniami układu bódźcowo-przewodzącego, u których nie dokonano pomiaru EKG poza pomiarem wyjściowym, oraz u których pomiaru dokonano jedynie po wystąpieniu świeżego zawału serca, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej,

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa empagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 przedstawiono w AKL wnioskodawcy na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego – EMPA-REG OUTCOME. Analizę danych przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

W analizie wnioskodawca uwzględnił następujące punkty końcowe: zdarzenia niepożądane ogółem, poważne zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym zgon), zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia oraz zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (epizody potwierdzonej hipoglikemii, zakażenia dróg moczowych oraz narządów płciowych, zmniejszenie objętości płynów, ostrą niewydolność nerek, ostre uszkodzenie nerek, cukrzycową kwasicę ketonową, incydent zakrzepowo-zatorowy oraz złamanie kości).

Wykazano, że leczenie EMPA-10 w porównaniu z PLC związane jest z IS mniejszym ryzykiem wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych (RR=0,90 [0,81; 1,00], p=0,0443, NNT=40 [21; 1491]), ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=0,88 [0,82; 0,95], p=0,0005, NNT=21 [13; 46]), ostrej niewydolności nerek (RR=0,78 [0,62; 0,98], p=0,0318, NNT=68 [36; 748]) oraz incydentu zakrzepowo-zatorowego (RR=0,45 [0,20; 0,98], p=0,0447, NNT=212 [109; 4276]).

W ramieniu EMPA-10 odnotowano IS większe ryzyko wystąpienia zakażenia narządów płciowych (RR=3,62 [2,59; 5,07], p<0,0001, NNH=22 [18; 28]), zarówno w podgrupie mężczyzn (RR=3,62 [2,33; 5,61], p<0,0001, NNH=26 [20; 38]) jak i kobiet (RR=3,55 [2,10; 6,00], p<0,0001, NNH=16 [11; 25]).

Zdarzenia niepożądane, dla których nie wykazano IS różnic między grupami obejmowały: zdarzenia niepożądane ogółem, zgon, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, epizody potwierdzonej hipoglikemii

(w tym wymagającej pomocy medycznej), zakażenia dróg moczowych, zmniejszenie objętości płynów, ostre uszkodzenie nerek, cukrzycową kwasicę ketonową oraz złamanie kości.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Ocena bezpieczeństwa – EMPA-10 + STD vs. STD + PLC, publikacja Zinman 2015

Punkt końcowy	EMPA-10 + STD n (%) N=4 687	PLC + STD n (%) N=2 333	RR [95% CI]*	p	RD [95% CI]*	p	NNT/NNH [95% CI]
Zdarzenia niepożądane ogółem							
Zdarzenie niepożądane (dowolne)	2112 (90,1)	2139 (91,7)	0,98 (0,96; 1,00)	0,0544	-0,02 (-0,03; 0,00)	0,0542	-
Poważne zdarzenie niepożądane (<i>severe adverse event</i>)	536 (22,9)	592 (25,4)	0,90 (0,81; 1,00)	0,0443	-0,03 (-0,05; 0,00)	0,0440	40 (21; 1491)
Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>serious adverse event</i>)	876 (37,4)	988 (42,3)	0,88 (0,82; 0,95)	0,0005	-0,05 (-0,08; -0,02)	0,0005	21 (13; 46)
Ciężkie zdarzenie niepożądane – zgon	97 (4,1)	119 (5,1)	0,81 (0,62; 1,05)	0,1169	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,0161	-
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	416 (17,7)	453 (19,4)	0,91 (0,81; 1,03)	0,1405	-0,02 (-0,04; 0,01)	0,1402	-
Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI)							
Epizody hipoglikemii							
Potwierdzony epizod hipoglikemii**	656 (28,0)	650 (27,9)	1,00 (0,92; 1,10)	0,9312	0,00 (-0,02; 0,03)	0,9312	-
Potwierdzony epizod hipoglikemii wymagający pomocy medycznej	33 (1,4)	36 (1,5)	0,91 (0,57; 1,46)	0,7001	0,00 (-0,01; 0,01)	0,7000	-
Zakażenia dróg moczowo-płciowych							
Zakażenie dróg moczowych	426 (18,2)	423 (18,1)	1,00 (0,89; 1,13)	0,9751	0,00 (-0,02; 0,02)	0,9751	-
u mężczyzn†	180 (10,9)	158 (9,4)	1,16 (0,95; 1,42)	0,1562	0,01 (-0,01; 0,04)	0,1558	-
u kobiet††	246 (35,5)	265 (40,6)	0,88 (0,76; 1,00)	0,0576	-0,05 (-0,010; 0,00)	0,0572	-
Powikłane zakażenie dróg moczowych§	34 (1,4)	41 (1,8)	0,83 (0,53; 1,30)	0,4032	0,00 (-0,01; 0,00)	0,4025	-
Zakażenie narządów płciowych	153 (6,5)	42 (1,8)	3,62 (2,59; 5,07)	<0,0001	0,05 (0,04; 0,06)	<0,0001	22 (18; 28)
u mężczyzn†	89 (5,4)	25 (1,5)	3,62 (2,33; 5,61)	<0,0001	0,03 (0,03; 0,05)	<0,0001	26 (20; 38)
u kobiet††	64 (9,2)	17 (2,6)	3,55 (2,10; 6,00)	<0,0001	0,07 (0,0; 0,09)	<0,0001	16 (11; 25)
Inne zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu							
Zmniejszenie objętości płynów	115 (4,9)	115 (4,9)	0,99 (0,77; 1,28)	0,9682	0,00 (-0,01; 0,01)	0,9682	-
Ostra niewydolność nerek	121 (5,2)	155 (6,6)	0,78 (0,62; 0,98)	0,0318	-0,01 (-0,03; 0,00)	0,0312	68 (36; 748)
Ostre uszkodzenie nerek	26 (1,1)	37 (1,6)	0,70 (0,42; 1,15)	0,1591	-0,01 (-0,01; 0,00)	0,1569	-
Cukrzycowa kwasica ketonowa	3 (0,1)	1 (0,0)	2,98 (0,31; 28,67)	0,3435	0,00 (0,00; 0,00)	0,3189	-
Incydent zakrzepowo-zatorowy	9 (0,4)	20 (0,9)	0,45 (0,20; 0,98)	0,0447	0,00 (-0,01; 0,00)	0,0392	212 (109; 4276)-
Złamanie kości	92 (3,9)	91 (3,9)	1,01 (0,76; 1,34)	0,9681	0,00 (-0,01; 0,01)	0,9681	-

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); EMPA – empagliflozyna; NNH – liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*); w indeksie dolnym podano okres obserwacji w badaniu; NNT – liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (ang. *number needed to treat*); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR- ryzyko względne (ang. *relative risk*); STD – leczenie standardowe

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

§ odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica moczowa lub ciężkie zdarzenie spójne z definicją zakażenia dróg moczowych;

† odsetki i parametry EBM obliczono dla subpopulacji mężczyzn (N=1653 w grupie EMPA-10 i 1680 w grupie STD+PLC);

†† odsetki i parametry EBM obliczono dla subpopulacji kobiet (N=692 w grupie EMPA-10 i 653 w grupie STD+PLC).

EMPA + STD vs PLC + STD (populacja łączna EMPA 25 mg i EMPA 10 mg)

Zgodnie z wynikami analizowanymi dla populacji łącznej uwzględnionej w badaniu EMPA OUTCOME IS niższą częstość występowania w grupie EMPA + STD vs PLC + STD raportowano w zakresie: zdarzeń niepożądanych ogółem 90,2% vs 91,7%, RR=0,98 [95% CI: 0,97; 1,00], p = 0,0450, ciężkich zdarzeń niepożądanych (38,2% vs 42,3%, RR=0,90 [95% CI: 0,85; 0,96], p = 0,0007., zgonu raportowanego jako zdarzenie niepożądane (3,8% vs 5,1%, RR=0,74 (0,59; 0,92), p = 0,0083, zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia (RR=0,89 (0,81; 0,99) p = 0,0329. Brak różnic obserwowano w odniesieniu do poważnych działań niepożądanych.

Stosowanie empagliflozyny związane było z niższą częstością zdarzeń niepożądanych związanych z dysfunkcją nerek, tj. ostrej niewydolności nerek, ostrego uszkodzenia nerek oraz w zakresie występowania obrzęków i hiperkaliemii.

W zakresie analizy zdarzeń o szczególnym znaczeniu stwierdzono, że w grupie EMPA w porównaniu z terapią standardową obserwowano IS wzrost ryzyka występowania zakażenia narządów płciowych (6,4% vs 1,8%, RR=3,57 (95% CI: 2,59; 4,91), p < 0,0001).

Nie stwierdzono również istotnych różnic pomiędzy grupą leczoną empagliflozyną a grupą kontrolną w częstości występowania zakażeń dróg moczowych ogółem, powikłanych zakażeń dróg moczowych ogółem, zmniejszenia objętości płynów, epizodów hipoglikemii, cukrzycowej kwasicy ketonowej, zapalenia pęcherza moczowego, zakażenia/zapalenia nerek, incydentów zakrzepowo-zatorowych ani złamań kości.

Tabela 27. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; EMPA + PLC vs STD+PLC (mITT); badanie EMPA-REG OUTCOME.

Punkt końcowy	EMPA +STD n (%)	EMPA +STD	PLC+STD	EMPA+STD vs PLC+STD RR (95% CI)	EMPA 10 mg vs STD+PBO RR (95% CI)
Bezpieczeństwo					
Zdarzenie niepożądane (dowolne)	4230 (90,2)	2112 (90,1)	2139 (91,7)	0,98 (0,97; 1,00) NNT = 70 (36; 3449) p = 0,0450	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	0,90 (0,81; 1,00) NNT = 40 (21; 1491) p = 0,0443
Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>serious adverse event</i>)	1789 (38,2)	876 (37,4)	988 (42,3)	0,90 (0,85; 0,96) NNT = 24 (16; 58) p = 0,0007	0,88 (0,82; 0,95) NNT = 21 (13; 46) p = 0,0005
Ciężkie zdarzenie niepożądane – zgon	176 (3,8)	97 (4,1)	119 (5,1)	0,74 (0,59; 0,92) NNT = 75 (42; 334) p = 0,0083	0,81 (0,62; 1,05) p = 0,1169
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	813 (17,3)	416 (17,7)	453 (19,4)	0,89 (0,81; 0,99) NNT = 49 (25; 745) p = 0,0329	0,91 (0,81; 1,03) p = 0,1405
Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI)					
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

Punkt końcowy	EMPA +STD n (%)	EMPA +STD	PLC+STD	EMPA+STD vs PLC+STD RR (95% CI)	EMPA 10 mg vs STD+PBO RR (95% CI)
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
Powikłane 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)	3,57 (2,59; 4,91) NNH = 22 (19; 27) p < 0,0001	3,62 (2,59; 5,07) NNH = 22 (18; 28) p < 0,0001
Zakażenie narządów płciowych (mężczyźni); N odpowiednio 3336 vs 1653 vs 1683 vs 1680	166 (5,0)	89 (5,4)	25 (1,5)	3,34 (2,21; 5,07) NNH = 29 (23; 40) p < 0,0001	3,62 (2,33; 5,61) NNH = 26 (20; 38) p < 0,0001

Punkt końcowy	EMPA +STD n (%)	EMPA +STD	PLC+STD	EMPA+STD vs PLC+STD RR (95% CI)	EMPA 10 mg vs STD+PBO RR (95% CI)
Zakażenie narządów płciowych (kobiety); N odpowiednio 1351 vs 693 vs 659 vs 653	135 (10,0)	64 (9,2)	17 (2,6)	3,84 (2,34; 6,30) NNH = 14 (11; 19) p < 0,0001	3,55 (2,10; 6,00) NNH = 16 (11; 25) p < 0,0001
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)	0,79 (0,65; 0,96) NNT = 72 (39; 501) p = 0,0177	0,78 (0,62; 0,98) NNT = 68 (36; 748) p = 0,0318
Ostre uszkodzenie nerek	45 (1,0)	26 (1,1)	37 (1,6)	0,61 (0,39; 0,93) NNT = 160 (84; 2123) p = 0,0228	0,70 (0,42; 1,15) p = 0,1591
Obrzęk	212 (4,5)	bd.	216 (9,3)	0,49 (0,41; 0,59) NNT = 22 (17; 30) p < 0,0001	bd.
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	0,45 (0,20; 0,98) NNT = 212 (109; 4276) p = 0,0447
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)	0,59 (0,44; 0,80) NNT = 74 (46; 190) p = 0,0006	bd.

Skróty: bd – brak danych; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); EMPA – empagliflozyna; NNH – liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*); w indeksie dolnym podano okres obserwacji w badaniu; NNT – liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (ang. *number needed to treat*); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR- ryzyko względne (ang. *relative risk*); STD – leczenie standardowe

Opracowania wtórne

Do przeglądu wnioskodawca włączył 2 opracowania wtórne (przeglądy systematyczne) – Aronow 2017 oraz Jiang 2022. W ramach powyższych przeglądów nie uwzględniono dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach wyszukiwania wnioskodawcy, spełniających przy tym przyjęte kryteria włączenia.

Celem opracowania Aronow 2017 była ocena skuteczności EMPA (empagliflozyny w dawce 10 mg i 25 mg) w zapobieganiu śmiertelności i zachorowalności z przyczyn sercowo-naczyniowych w cukrzycy typu 2 w porównaniu do placebo lub innych leków przeciwcukrzycowych (metformina, glimepiryd, linagliptyna, sitagliptyna). Do badania włączono 11 metaanaliz, niepublikowane dane z 29 badań RCT i jednego badania nierandomizowanego. Wykazano, że EMPA IS zmniejsza śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny (RR = 0,70 [95% CI: 0,59; 0,84]) i z przyczyn sercowo-naczyniowych (RR = 0,63 [95% CI: 0,51; 0,79]) u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową i cukrzycą typu 2 w porównaniu do PLC. W grupie osób starszych oraz dorosłych z HbA1C <8,5% wykazano IS zmniejszenie ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu niezakończony zgonem) o 13% względem PLC (RR=0,77 [95% CI: 0,65; 0,91], NNT=34 [20; 97]).

Do głównych ograniczeń należy: brak wyodrębnionej podgrupy pacjentów stosujących EMPA 10 mg, brak informacji o niepublikowanych lub brakujących danych pochodzących z badania klinicznego, brak włączenia badań obserwacyjnych.

Celem opracowania Jiang 2022 było porównanie względnej skuteczności obecnie stosowanych wyników sercowo-naczyniowych wszystkich rodzajów i dawek inhibitorów SGLT-2 u chorych na cukrzycę typu 2 T2DM.

Do badania włączono 47 badań RCT. Wykazano, że EMPA IS obniża szansę wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 30% (OR = 0,70 [95% CI: 0,58; 0,85]) w porównaniu do PLC wśród pacjentów z cukrzycą typu 2.

Do głównych ograniczeń należy: brak wyodrębnionej podgrupy pacjentów stosujących EMPA 10 mg, wykorzystano zagregowane dane z przeprowadzonych badań klinicznych, brak części danych z badania DECLARE-TIMI 58, CANVAS i EMPA-REG OUTCOME; brak analizy śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych spowodowanej inhibitorami SGLT2 u pacjentów z T2DM, niespełnienie warunku jednorodności wyników i dowodów wynikające z heterogeniczności samych badań klinicznych oraz włączonej do badań populacji pacjentów.

Uzyskane wyniki były zbliżone do wyników raportowanych w badaniu EMPA-REG OUTCOME.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy (źródło AKL wnioskodawcy)

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki/wnioski autorów
<p>Aronow 2017</p> <p>Cel przeglądu: porównanie skuteczności empagliflozyny w zakresie śmiertelności i zachorowalności z przyczyn sercowo-naczyniowych w cukrzycy typu 2.</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: nie podano źródła finansowania przeglądu.</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeszukane bazy danych: PubMed, EMBASE, Cochrane L brary, clinicaltrials.gov i Pharma-Pendium (do maja 2017); Populacja: dorośli z cukrzycą typu 2; Interwencja: empagliflozyna, placebo (PBO), metformina, glimepiryd, linagliptyna, sitagliptyna; Punkty końcowe: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca; Rodzaj badań: RCT, non-RCT; 	<ul style="list-style-type: none"> 11 metaanaliz, niepublikowane dane z 29 badań RCT i jednego badania nierandomizowanego Do analizy skuteczności dla EMPA włączono 12 badań klinicznych w tym badanie EMPA-REG OUTCOME*. 	<p>Porównanie pośrednie</p> <ul style="list-style-type: none"> Zgon z jakiegokolwiek przyczyny: EMPA vs PLC: RR = 0,70 (95% CI: 0,59; 0,84) Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: EMPA vs PLC: RR = 0,63 (95% CI: 0,51; 0,79) Zawał serca: EMPA vs PLC: RR = 1,16 (95% CI: 0,90; 1,52) <p>Wnioski autorów: Empagliflozyna zmniejsza śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową i cukrzycą typu 2.</p>
<p>Jiang 2022</p> <p>Cel przeglądu: porównanie względnej skuteczności obecnie stosowanych wyników sercowo-naczyniowych wszystkich rodzajów i dawek inhibitorów SGLT-2 u chorych na cukrzycę typu 2 T2DM.</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: podano źródła finansowania przeglądu.</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeszukane bazy danych: PubMed, Embase, Cochrane L brary i clinicaltrials.gov (do 1 października 2020); Populacja: dorośli z cukrzycą typu 2; Interwencja: PBO, dapagliflozyna, empagliflozyna, kanagliflozyna; Punkty końcowe: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, zmniejszenie objętości wyrzutowej; Rodzaj badań: RCT; 	<ul style="list-style-type: none"> 47 badań RCT. Do analizy skuteczności dla EMPA włączono 10 badań klinicznych w tym badanie EMPA-REG OUTCOME**. 	<p>Porównanie pośrednie</p> <ul style="list-style-type: none"> Zgon z jakiegokolwiek przyczyny: EMPA vs PLC: OR = 0,70 (95% CI: 0,58; 0,85) Zdarzenia sercowo-naczyniowe: EMPA vs PLC: OR = 0,66 (95% CI: 0,31; 1,40) Zmniejszenie objętości wyrzutowej: EMPA vs PLC: OR = 1,02 (95% CI: 0,81; 1,28) <p>Wnioski autorów: 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>

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); EMPA – empagliflozyna; OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); PBO – placebo; RCT – randomizowane badanie kliniczne, RR – ryzyko względne (ang. *relative risk, risk ratio*); SGLT2 – kotransporter sodowo-glukozowy 2; T2DM – cukrzyca typu 2

*w ocenie dla EMPA uwzględniono następujące badania: NCT00789035, NCT01193218, NCT01011868, NCT01370005, NCT00749190, NCT01164501, NCT01210001, NCT01289990, NCT01306214, NCT01131676 (EMPA-REG OUTCOME), NCT01159600, NCT01649297

**w ocenie dla EMPA uwzględniono następujące badania: NCT03226457, NCT01734785, NCT01422876, NCT01370005, NCT00749190, NCT01164501, NCT01210001, NCT01289990, NCT01131676 (EMPA-REG OUTCOME), NCT01159600

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 Kliniczna, Wersja 1.0, Kraków 2023, s. 37–38.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy nie zidentyfikowali dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do analizy.

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

Informacje na podstawie ChPL

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po zastosowaniu empagliflozyny były:

- występująca bardzo często ($\geq 1/10$): hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania SU lub insuliny), zmniejszenie objętości płynów,
- występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): kandydoza pochwy, zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i inne zakażenia narządów płciowych, zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznica moczopochodna), pragnienie, zaparcia, świąd (uogólniony), wysypka, zwiększone oddawanie moczu, zwiększone stężenie lipidów w surowicy.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Kwasica ketonowa: U pacjentów leczonych inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), w tym empagliflozyną, zgłaszano przypadki kwasicy ketonowej, w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl).
- Cukrzyca typu 1: Empagliflozyny nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1. Dane z programu badań klinicznych u pacjentów z cukrzycą typu 1 wykazały zwiększone, częste występowanie kwasicy ketonowej u pacjentów leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg i 25 mg jako uzupełnienie insuliny w porównaniu z placebo.
- Niewydolność nerek: Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia empagliflozyną u pacjentów z eGFR < 20 ml/min/1,73 m². U pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² dawka dobową empagliflozyny to 10 mg.
- Ryzyko zmniejszenia objętości płynów: Z uwagi na mechanizm działania inhibitorów SGLT2, diureza osmotyczna towarzysząca glukozurii może spowodować nieznacznie zmniejszenie ciśnienia krwi. W związku z tym należy zachować ostrożność u pacjentów (...) z rozpoznaną chorobą układu krążenia, pacjenci stosujący leczenie przeciwnadciśnieniowe z epizodami niedociśnienia w wywiadzie lub pacjenci w wieku 75 i więcej lat.
- Pacjenci w podeszłym wieku: Wpływ empagliflozyny na wydalanie glukozy z moczem związany jest z diurezą osmotyczną, co może mieć wpływ na stan nawodnienia. Pacjenci w wieku 75 i więcej lat mogą być w większym stopniu zagrożeni wystąpieniem zmniejszenia objętości płynów. Większa liczba takich pacjentów leczonych empagliflozyną miała działania niepożądane związane ze zmniejszeniem objętości płynów w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo.
- Powikłane zakażenia dróg moczowych: U pacjentów otrzymujących empagliflozynę zgłaszano przypadki powikłanych zakażeń dróg moczowych, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznice moczopochodną.
- Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera): Zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej z cukrzycą przyjmujących inhibitory SGLT2.
- Amputacje w obrębie kończyn dolnych: W długoterminowych badaniach klinicznych innego inhibitora SGLT2 zaobserwowano zwiększoną częstość przypadków amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha).
- Uszkodzenie wątroby: W badaniach klinicznych obejmujących empagliflozynę zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby.

- Zwiększenie wartości hematokrytu: Obserwowano zwiększenie wartości hematokrytu podczas leczenia empagliflozyną.
- Przewlekła choroba nerek: Leczenie empagliflozyną może być bardziej skuteczne u pacjentów z albuminurią.
- Choroba naciekowa lub kardiomiopatia takotsubo: Nie prowadzono specyficznych badań u pacjentów z chorobą naciekową lub kardiomiopatią takotsubo. Z tego powodu nie określono skuteczności u tych pacjentów.
- Laboratoryjna analiza moczu: Z uwagi na mechanizm działania produktu Jardiance, pacjenci przyjmujący go będą mieć dodatni wynik testu na zawartość glukozy w moczu.
- Wpływ na badanie stężenia 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG): Nie zaleca się monitorowania kontroli glikemii za pośrednictwem badania stężenia 1,5-AG, ponieważ oznaczanie stężenia 1,5-AG nie jest miarodajne w ocenie kontroli glikemii u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2. Zaleca się stosowanie innych metod monitorowania kontroli glikemii.
- Laktoza: Tabletki produktu leczniczego zawierają laktozę.
- Sód: Każda tabletkę zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre

Dnia 06.11.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, na stronach internetowych URPL, EMA, FDA oraz WHO Uppsala Monitoring Centre. Odnalezione komunikaty dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych pokrywały się z profilem bezpieczeństwa omówionym w ChPL Jardiance. Szczegółowe informacje zawiera AKL rozdział 7 AKL wnioskodawcy.

4.3. Komentarz Agencji

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

Wnioskowane wskazanie zmienia zapis aktualnego wskazania refundacyjnego w *leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, czyli wprowadza możliwość zastosowania EMPA po nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego przy poziomie HbA1c $\geq 7\%$.*

Należy zauważyć, iż przedłożona przez Wnioskodawcę analiza stanowi aktualizację analizy przedłożonej do Agencji w ramach oceny przeprowadzonej w 2022 r. W 2020 r. wniosek dotyczył objęcia refundacją produktu leczniczego Jardiance we wskazaniu: 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość – zlecenie 56/2022¹⁶ w BIP AOTMiT.

W ramach przedmiotowej aktualizacji wnioskodawca nie przedstawił dodatkowych wyników w zakresie efektywności klinicznej względem analizy z 2022 r.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca uwzględnił jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny (+ terapia podstawowa) vs PLC (+ terapia

¹⁶ Zlecenie 56/2022, <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7756-56-2022-zlc>

podstawowa) - badanie EMPA-REG OUTCOME, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową.

Populację włączoną do badania stanowiło 7020 pacjentów (2 345 przyjmujących empagliflozynę 10 mg + STD; 2 342 empagliflozynę 25 mg + STD oraz 2 333 STD + PLC). Mediana okresu obserwacji wyniosła 3,1 roku.

Średni wiek wynosił 63 lata, średnie stężenie HbA_{1c} wynosiło 8,1% ($\pm 0,86\%$) (do badania włączano pacjentów leczonych farmakologicznie z HbA_{1c} od 7% do 10,0% oraz chorych dotychczas nieleczonych z HbA_{1c} od 7% do 9,0%). Pod względem dotychczas stosowanego leczenia próba badania EMPA-REG OUTCOME składała się prawie wyłącznie (ok. 98%) z chorych leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym. W punkcie wyjściowym 74% pacjentów było leczonych metforminą, 48% insuliną, a 43% pochodną sulfonilomocznika.

Wśród pacjentów włączonych do badania u 6 964 (99,2%) stwierdzono wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe, odpowiednio w podgrupie EMPA-10 (+ terapia standardowa) – 2 333 (99,5%) pacjentów, EMPA (10 mg i 25 mg + terapia standardowa) – 4 657 (99,4%) oraz PLC (+ terapia standardowa) – 2 307 (98,9%) pacjentów.

W ramach oceny I-rzędowego punktu końcowego nie stwierdzono IS różnic pomiędzy empagliflozyną stosowaną w dawce 10 mg (EMPA-10) a placebo w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 3P-MACE (zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru mózgu): 10,4% w grupie EMPA-10 + STD vs 12,1% w grupie PLC + STD (HR=0,85 [95% CI: 0,72; 1,01], p=0,07). Jednocześnie różnice osiągnęły poziom IS w przypadku populacji łącznej stosującej EMPA, tj. EMPA 25 mg oraz EMPA 10 mg (3P-MACE: 10,5 vs 12,1%, HR = 0,86 (95% CI: 0,74; 0,99), p < 0,001).

Brak IS różnic obserwowano w zakresie ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 4P-MACE (zdarzenie 3P-MACE lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej) – podstawowego drugorzędowego punktu końcowego badania EMPA-REG OUTCOME. Analogiczne wyniki uzyskano dla EMPA-10 i dla populacji łącznej (EMPA-25 i EMPA-10).

Zarówno w populacji łącznej (EMPA 25 mg, EMPA 10 mg) jak i w analizie z wyodrębnieniem grupy leczonej w dawce dziennej 10 mg empagliflozyny nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi empagliflozyną a chorymi poddawanyymi wyłącznie terapii standardowej w ryzyku wystąpienia następujących, odrębnie analizowanych zdarzeń sercowo-naczyniowych: zawału serca ogółem, zawału serca niezakończonego zgonem, niemego zawału serca, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, angioplastyki naczyń wieńcowych, udaru mózgu ogółem, udaru mózgu niezakończonego zgonem i przemijającego napadu niedokrwinnego.

W grupie EMPA w porównaniu z grupą kontrolną raportowano IS redukcję ryzyka zgonu ogółem (EMPA: HR=0,68 [0,57; 0,82], p<0,001; EMPA-10: (HR=0,70 [0,56; 0,87], p=0,001), zgonu sercowo-naczyniowego (EMPA: HR=0,62 [0,49; 0,77], p<0,001; EMPA-10: (HR=0,65 [0,50; 0,85], p=0,002).

Ponadto, zarówno w populacji łącznej (EMPA 25 mg, EMPA 10 mg) jak i w analizie z wyodrębnieniem grupy leczonej w dawce dziennej 10 mg empagliflozyny w porównaniu z grupą kontrolną raportowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia wszystkich ocenianych punktów końcowych związanych z niewydolnością serca, w tym m.in. hospitalizacji z powodu niewydolności serca; niewydolności serca; ciężkiej niewydolności serca.

Na korzyść EMPA wykazano IS obniżenie względnego ryzyka w odniesieniu do dodania leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja dotychczasowego leczenia w fazie leczenia oraz dodania leku.

Dodatkowo w populacji łącznej (EMPA 25 mg, EMPA 10 mg) istotną statystycznie wyższość ocenianej interwencji wykazano również dla nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii lub zgonu sercowo-naczyniowego oraz hospitalizacji bez względu na przyczynę.

W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano, że leczenie w ramieniu EMPA-10 + STD w porównaniu z PLC + STD związane jest z IS mniejszym ryzykiem wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych (RR=0,90 [0,81; 1,00]¹⁷, p=0,0443) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=0,88 [0,82; 0,95], p=0,0005).

Zgodnie z wynikami analizowanymi dla populacji łącznej (EMPA 25 i 10 mg) IS niższą częstość występowania w grupie EMPA + STD vs PLC + STD raportowano również w zakresie: zdarzeń niepożądanych ogółem 90,2%

¹⁷Wynik na granicy istotności statystycznej.

vs 91,7%, RR=0,98 [95% CI: 0,97; 1,00¹⁸], p = 0,0450 oraz zgonu raportowanego jako zdarzenie niepożądane (3,8% vs 5,1%, RR=0,74 (0,59; 0,92), p = 0,0083, zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia (RR=0,89 (0,81; 0,99) p = 0,0329. Brak różnic obserwowano w odniesieniu do poważnych działań niepożądanych.

W zakresie analizy zdarzeń o szczególnym znaczeniu stwierdzono, w grupie EMPA w porównaniu z terapią standardową obserwowano IS wzrost ryzyka występowania zakażenia narządów płciowych (w ramieniu EMPA-10: RR=3,62 [2,59; 5,07], p<0,0001). Zbliżone wyniki uzyskano dla EMPA-10 i dla populacji łącznej (EMPA-25 i EMPA-10 mg).

Stosowanie empagliflozyny związane było z niższą częstością zdarzeń niepożądanych związanych z dysfunkcją nerek, tj. ostrej niewydolności nerek, ostrego uszkodzenia nerek, występowania obrzęków i hiperkaliemii.

Nie stwierdzono również istotnych różnic pomiędzy grupą leczoną empagliflozyną a grupą kontrolną w częstości występowania zakażeń dróg moczowych ogółem, powikłanych zakażeń dróg moczowych ogółem, zmniejszenia objętości płynów, epizodów hipoglikemii, cukrzycowej kwasicy ketonowej ani złamań kości. W przypadku incydentów zakrzepowo-zatorowych IS zmniejszenie ryzyka wystąpienia raportowano w ramieniu EMPA-10 + STD vs STD + PLC (wyniki łączne dla EMPA-25 i EMPA-10 mg nie osiągnęły poziomu IS).

W odniesieniu do ograniczeń analizy należy wskazać, iż wnioskowane wskazanie refundacyjne nie odpowiada w pełni populacji uwzględnionej w badaniu EMPA-REG OUTCOME. Do badania mogli być kwalifikowani pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym definiowanym poprzez wcześniejsze wystąpienie u pacjenta określonych incydentów sercowo-naczyniowych (zawału serca, niestabilnej dławicy piersiowej, choroby niedokrwiennej serca potwierdzonej w koronarografii lub testami wysiłkowymi, udaru mózgu lub choroby zarostowej tętnic obwodowych, czyli z udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego). Tym samym, badanie EMPA-REG OUTCOME spełnia kryterium bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego określonego jako potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, natomiast brak jest bezpośrednich wyników odpowiadających populacji zdefiniowanej poprzez pozostałe kryteria wskazania refundacyjnego (populacja pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą bez potwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej charakteryzująca się jedynie obecnością czynników ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne obejmuje rozszerzenie populacji o pacjentów po nieskutecznej terapii co najmniej jednym lekiem przeciwcukrzycowym (obecnie lek Jardiance jest refundowany po nieskuteczności 2 leków hipoglikemizujących tj. w populacji węższej niż wnioskowana). W badaniu klinicznym wskazano odsetki pacjentów stosujących poszczególne leki przeciwcukrzycowe w ramach monoterapii oraz terapii skojarzonej¹⁹. Przy czym brak jest wyników analizy skuteczności uwzględniającej subpopulację pacjentów po terapii 1 lekiem przeciwcukrzycowym, w zależności od stosowanego schematu leczenia, co ogranicza wnioskowanie w przedmiotowym zakresie.

Ponadto należy wskazać, iż wyniki analizy klinicznej przedstawiono dla populacji łącznej uwzględnionej w badaniu EMPA-REG OUTCOME (łączne wyniki dla EMPA-25 i EMPA-10) oraz wyodrębnieniem dawki empagliflozyny w wielkości 10 mg (ramię EMPA-10). Badanie *EMPA-REG OUTCOME* zaprojektowano w sposób umożliwiający z odpowiednią mocą statystyczną ocenić zakładane punkty końcowe wśród chorych leczonych empagliflozyną – bez względu na dawkowanie (analiza główna badania). Dodatkowe analizy w podgrupach EMPA-10 i EMPA-25 miały charakter eksploracyjny. W związku z tym, dane dla EMPA-10 nie były dostępne dla wszystkich punktów końcowych. Dodatkowo brak jest wyników dotyczących ściśle podgrupy chorych z HbA1c 7%-7,5%.

Ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań porównujących empagliflozynę w terapii skojarzonej z odpowiednim dwu lub trzy lekowym komparatorem. Analizę główną w badaniu EMPA-REG OUTCOME przeprowadzono z komparatorem zbiorczym uwzględniającym różne terapie. W związku z tym, trudno ocenić czy stosowane schematy oraz ich dawkowanie w ramieniu placebo stanowiły optymalną, odzwierciedlającą praktykę kliniczną, terapię refundowaną w Polsce.

Biorąc pod uwagę fakt, iż w przypadku ujednoczenia wskazań refundacyjnych dla innych dostępnych flozyny empagliflozyna, dapagliflozyna oraz kanagliflozyna mogłyby stanowić komparatory względem siebie, przedstawiono poglądowo podsumowanie wyników przeglądów systematycznych Ghosal 2023 oraz Tian 2022.

Ghosal 2023

W publikacji Ghosal 2023 dokonano hierarchizacji inhibitorów SGLT2: dapagliflozyny (DAPA), empagliflozyny (EMPA), kanagliflozyny (CANA), ertugliflozyny (ERTU) i sotagliflozyny (SOTA). Do analizy włączono 13 badań

¹⁸Ibidem

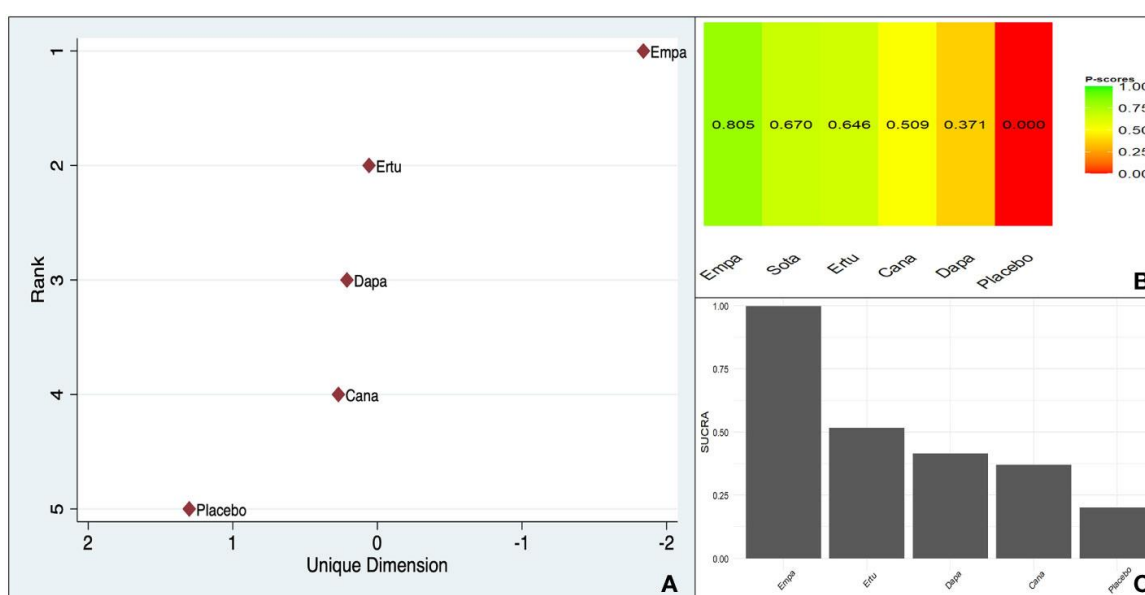
¹⁹ W momencie włączenia do badania monoterapię lekiem hipoglikemizującym otrzymywało ok. 30% pacjentów. Do najczęściej stosowanych leków należały: metformina (74%), pochodne sulfonilomocznika (43% grupy EMPA, 42,5% grupy STD+PLC) i insulina (48% grupy EMPA, 49% grupy STD+PLC). Insulinę w monoterapii stosowało około 13% chorych, monoterapię metforminą ok. 11% pacjentów a monoterapię pochodną sulfonilomocznika ok 4,7% pacjentów.

RCT (DECLARE-TIMI 58, CANVAS, EMPAREG, VERTIS-CV, EPEROR-Preserved, EMPEROR-Reduced, DAPA-HF, DELIVER, SOLOIST-WHF, SCORED, EMPA-Kidney, DAPA-CKD, CREDENCE). Wielkość efektu oceniano na podstawie współczynnika ryzyka (RR). Ranking poszczególnych leków przeprowadzono metodą częstościową (wskaźnik P i system rang wielowymiarowego skalowania – MDS) oraz rankingiem bayesowskim (powierzchnia pod rankingiem skumulowanym, SUCRA). Grupę badaną stanowili dorośli pacjenci z rozpoznaną cukrzycą typu 2.

Stwierdzono, że inhibitory SGLT-2 IS zmniejszają ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 12% (RR=0,88 [95%CI: 0,80; 0,96]).

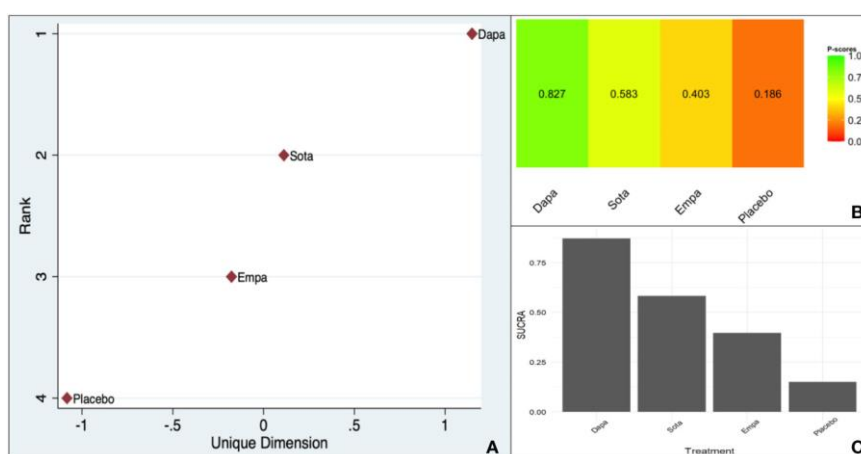
Pod względem zmniejszenia częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV) wśród pacjentów cukrzycą typu 2 i z chorobą układu krążenia (ASCVD) oraz z wieloma czynnikami ryzyka (MRF) najwyższy wynik spośród wszystkich analizowanych fozyn uzyskała EMPA we wszystkich 3 analizach. Pod względem zmniejszenia ryzyka śmierci z przyczyn CV u pacjentów z cukrzycą typu 2 i niewydolnością serca (HF) najwyższy wynik uzyskała DAPA w porównaniu do pozostałych inhibitorów SGLT-2 – EMPA w rankingu uplasowała się na 3 miejscu we wszystkich 3 analizach.

Szczegóły wyników przedstawiono na poniższych rysunkach.



Rysunek 2. Ranking ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 i z ASCVD lub MRF: (A). Wynik rangi MDS (częstotliwość), (B). Wynik P (częstotliwość), (C). SUCRA (rozkład bayesowski)

Skróty: CANA – kanagliflozyna; DAPA – dapagliflozyna; EMPA – empagliflozyna; ERTU – ertugliflozyna; SOTA – sotagliflozyna



Rysunek 3. Ranking ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 i z niewydolnością serca (HF): (A). Wynik rangi MDS (częstotliwość), (B). Wynik P (częstotliwość), (C). SUCRA (rozkład bayesowski)

Skróty: CANA – kanagliflozyna; DAPA – dapagliflozyna; EMPA – empagliflozyna; ERTU – ertugliflozyna; SOTA – sotagliflozyna

Główne ograniczenia analizy: heterogeniczność badań, brak wyodrębnienia podgrupy stosującej EMPA 10 mg.

Tian 2022

Badanie Tian 2022, to przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, którego celem była ocena korzyści i ograniczeń wynikających ze stosowania różnych inhibitorów SGLT-2 w zakresie sercowo-naczyniowych oraz nerkowych punktów końcowych u pacjentów z cukrzycą typu 2. W ramach przeglądu systematycznego autorzy przeszukali 3 bazy: PubMed, Embase i Cochrane Library z datą odcięcia 11 listopada 2021. Do przeglądu włączono badania RCT obejmujące zastosowanie inhibitorów SGLT-2 w porównaniu z placebo lub innym lekiem obniżającym poziom glukozy u pacjentów w wieku ≥ 18 lat z HbA1c 6,5%-10,5%. Ostatecznie do metaanalizy włączono 10 badań RCT (CANVAS, CANVAS-R, CREDENCE, DECLARE-TIMI58, DAPA-CKD, DAPA-HF, EMPA-REG, VERTIS-CV, SCORED, and SOLOIST-WHF).

Wykazano IS różnice na korzyść DAPA, EMPA, KANA vs PLC w zakresie śmiertelności ogółem, śmiertelności z przyczyn CV, hospitalizacji z przyczyn CV oraz nerkowych punktów końcowych.

Nie raportowano IS różnic między EMPA vs DAPA lub EMPA vs KANA w zakresie śmiertelności ogółem, hospitalizacji z przyczyn CV oraz nerkowych punktów końcowych ocenianych punktów końcowych. W odniesieniu do porównania z zakresie śmiertelności z przyczyn CV odnotowano IS różnice na korzyść EMPA vs DAPA (HR= 0,70 (95%CI: 0,54; 0,90) i EMPA vs KANA (HR= 0,74 (95%CI: 0,56; 0,97).

EMPA uzyskała najwyższy wynik spośród wszystkich analizowanych flozyn pod względem zmniejszenia częstości zgonów ogółem oraz częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród pacjentów cukrzycą typu 2.

Table 2. Pairwise comparisons of the efficacy and safety of the six drugs included in the study, reported in alphabetical order.

All-cause mortality					
Canagliflozin	1.00(0.84-1.19)	1.25(0.98-1.60)	0.92(0.73-1.14)	0.85(0.75-0.98)	0.90(0.73-1.12)
1.00(0.84-1.19)	Dapagliflozin	1.26(1.00-1.58)	0.92(0.75-1.13)	0.85(0.77-0.95)	0.90(0.74-1.11)
0.80(0.62-1.02)	0.80(0.63-1.00)	Empagliflozin	0.73(0.56-0.96)	0.68(0.55-0.83)	0.72(0.55-0.94)
1.09(0.87-1.36)	1.09(0.89-1.34)	1.37(1.04-1.79)	Ertugliflozin	0.93(0.78-1.11)	0.99(0.77-1.26)
1.17(1.03-1.34)	1.17(1.05-1.30)	1.47(1.20-1.80)	1.08(0.90-1.28)	Placebo	1.06(0.89-1.26)
1.11(0.89-1.38)	1.11(0.90-1.35)	1.39(1.06-1.81)	1.02(0.79-1.30)	0.94(0.79-1.12)	Sotagliflozin
Cardiovascular mortality					
Canagliflozin	0.95(0.78-1.15)	1.35(1.03-1.77)	0.91(0.72-1.15)	0.84(0.72-0.97)	0.95(0.75-1.20)
1.06(0.87-1.28)	Dapagliflozin	1.43(1.11-1.84)	0.96(0.77-1.19)	0.88(0.79-0.99)	1.00(0.80-1.24)
0.74(0.56-0.97)	0.70(0.54-0.90)	Empagliflozin	0.67(0.50-0.90)	0.62(0.49-0.78)	0.70(0.52-0.94)
1.10(0.87-1.39)	1.04(0.84-1.29)	1.48(1.11-1.98)	Ertugliflozin	0.92(0.77-1.10)	1.04(0.80-1.35)
1.19(1.03-1.39)	1.13(1.01-1.27)	1.61(1.29-2.02)	1.09(0.91-1.31)	Placebo	1.13(0.94-1.36)
1.06(0.83-1.34)	1.00(0.80-1.25)	1.43(1.07-1.91)	0.96(0.74-1.25)	0.88(0.73-1.06)	Sotagliflozin

Rysunek 4. Wyniki metaanalizy sieciowej Tian 2020 dla ryzyka zgonu ogółem oraz zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej.

Wśród ograniczeń metaanalizy autorzy wskazali heterogeniczność włączonych badań szczególnie w zakresie różnic we włączonej populacji pacjentów m.in. różnice w zakresie wyjściowego poziomu parametrów nerkowych czy też różnic w zakresie definicji ryzyka sercowo-naczyniowego w poszczególnych krajach.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu,
 - otyłość.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) oraz analizę kosztów-efektywności (CEA).

Porównywane interwencje

Analizowaną interwencją, tj. empagliflozynę (produkt leczniczy Jardiance) dodawaną do terapii standardowej porównano z placebo, rozumianym jako kontynuacja dotychczasowego leczenia.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

W analizie wykorzystano model globalny, zaadaptowany do warunków polskich. Wykorzystano specyficzne dla Polski dane, m.in. koszty jednostkowe i dane dot. zużycia zasobów. Założenia dot. skuteczności klinicznej i użyteczności stanów zdrowia zweryfikowano w oparciu o przeglądy systematyczne.

Model oparto na stymulacji zdarzeń dyskretnych (ang. *discrete event simulation*, DES), w których wykorzystuje się mikrosymulację z poziomu pacjenta, uwzględniając wpływ różnic w charakterystyce poszczególnych pacjentów na wyniki zdrowotne i koszty leczenia. Techniki mikrosymulacji znajdują szczególne zastosowanie w modelowaniu przebiegu cukrzycy, gdyż dostępne badania długookresowe wskazują jednoznacznie na obecność istotnych czynników ryzyka powikłań cukrzycy i zgonu sercowo-naczyniowego na poziomie pojedynczego pacjenta (np. wiek, BMI, stężenie HbA1c, historia powikłań).

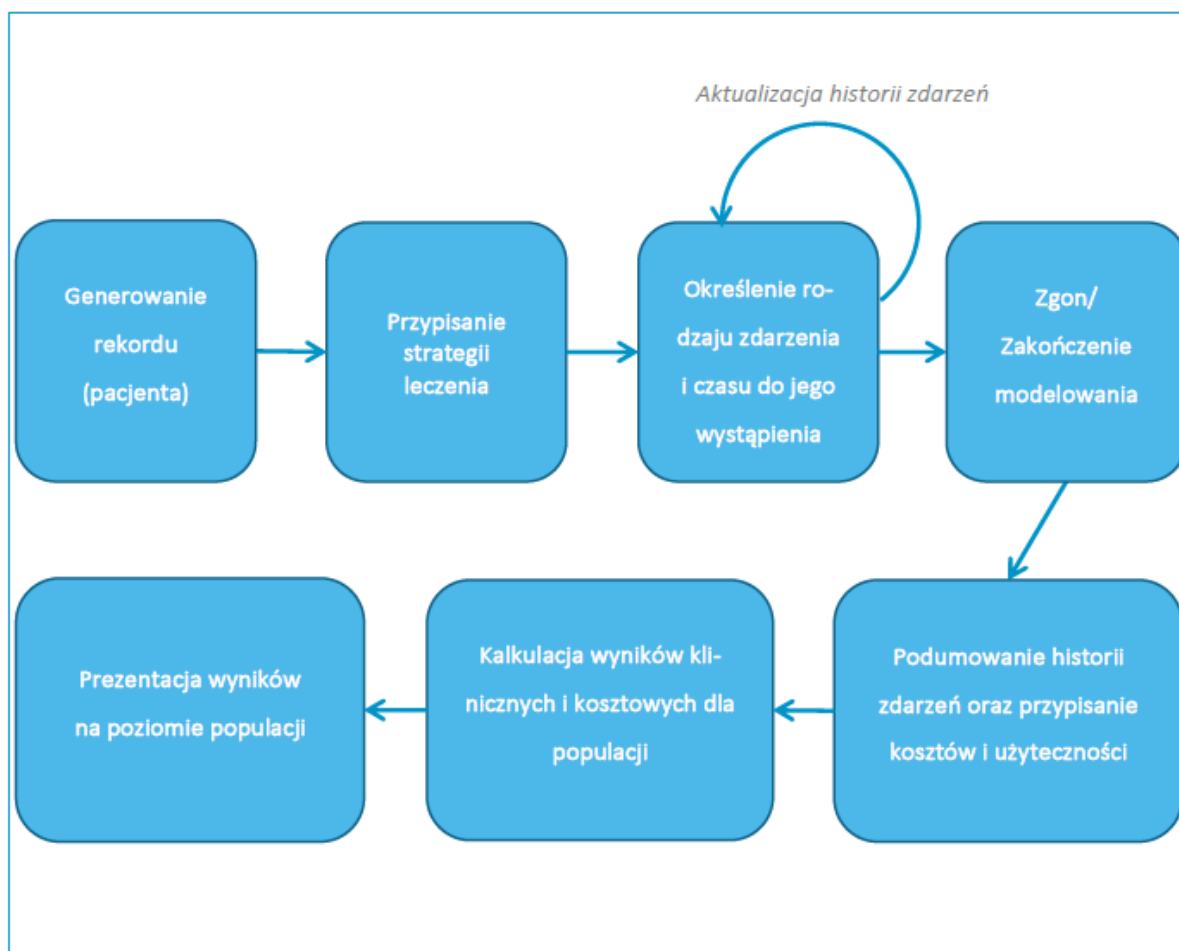
Model rozpoczyna się wygenerowaniem profilu pacjenta (rekordu), składającego się z 16 parametrów (ciągłych i dychotomicznych), określających wyjściową charakterystykę kliniczno-demograficzną chorego: wiek, płeć, BMI, historia powikłań sercowo-naczyniowych, umiarkowane lub ciężkie uszkodzenie nerek, region geograficzny.

W bazie modelu wprowadzono profile wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* ().

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 dożywni – 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).

Po ukończeniu symulacji dla wszystkich pacjentów i obu ramion leczenia, koszty i wyniki zdrowotne są sumowane w obrębie każdej z grup oraz wykonywane są obliczenia inkrementalnej analizy kosztów-efektywności (kosztów-użyteczności).

Symulacje we wszystkich analizach (poza probabilistyczną analizą wrażliwości) przeprowadzono dla pacjentów (rekordów) (...).



Rysunek 5. Struktura modelu ekonomicznego [AE wnioskodawcy, rozdz. 5]

rewaskularyzacja mięśnia sercowego, zgon sercowo-naczyniowy, progresja do makroalbuminurii, uszkodzenie nerek lub niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej).

W ramach modelu nie uwzględniono niektórych powikłań cukrzycy, takich jak utrata wzroku i amputacje. Wskazano, że w badaniu EMPA-REG OUTCOME częstość zdarzeń zaawansowanej mikroangiopatii była zbyt niska, aby je uchwycić, równocześnie zaznaczając, że ryzyko tych zdarzeń można przewidzieć przez zmiany poziomu HbA1c. Wnioskodawca podkreśla, że pominięcie tych zdarzeń może stanowić podejście konserwatywne, ze względu na to, że w badaniu wykazano korzystny wpływ EMPA na kontrolę glikemii.

Długookresowy przebieg choroby modelowano na podstawie danych indywidualnych pacjentów z badania *EMPA-REG OUTCOME* wyznaczono - metodami analizy przeżycia - wieloczynnikowe modele regresji, na podstawie których projektowano czas do wystąpienia poszczególnych zdarzeń w horyzoncie dalszego życia chorego.

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).

Szczegółowe dane dotyczące efektywności EMPA uwzględnione w modelu wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30.

*Niezależny efekt ocenianej interwencji został wyrażony poprzez wartość współczynnika regresji. W przypadku, gdy współczynnik regresji są mniejsze od zera, zastosowanie EMPA powoduje zmniejszenie ryzyka wystąpienia danego zdarzenia (tj. HR <1), a w przypadku gdy współczynniki regresji są dodatnie, dodanie empagliflozyny prowadzi do zwiększenia tego ryzyka (HR >1).

Umieralność z innych przyczyn

W celu oszacowania umieralności z innych przyczyn wykorzystano dane GUS dot. trwania życia w Polsce w roku 2022. Do rocznych prawdopodobieństw zgonu zależnych od wieku (niezależnie dla obu płci) dopasowano krzywe o rozkładzie Gompertza, w oparciu o które losowano czas do zgonu dla każdego pacjenta w mikrosymulacji.

Uwzględnione koszty

W modelu CUA uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty zakupu produktu leczniczego Jardiance,
- koszty leczenia standardowego,
- koszty leczenia powikłań.

Koszt wnioskowanej technologii

Zgodnie z danymi wnioskodawcy koszt opakowania leku Jardiance dla NFZ [redacted], natomiast koszt jednego opakowania dla pacjenta wyniesie [redacted]. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 31. Koszt 1 opakowania leku Jardiance z perspektywy NFZ i perspektywy pacjenta (dane wnioskodawcy)

Produkt leczniczy	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	WDŚ [PLN]	Koszt dla NFZ
Bez RSS							
Jardiance 10 mg, 28 tabl. powl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Z RSS							
Jardiance 10 mg, 28 tabl. powl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Ww. ceny 1 opakowania leku Jardiance bez RSS są tożsame z cenami z obwieszczenia MZ z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r.

W analizie założono, że produkt leczniczy Jardiance (10 mg, 28 tabl. powl.) będzie refundowany za odpłatnością [redacted] oraz wydawany bezpłatnie pacjentom powyżej 65 r. ż. (w ramach wykazu D2).

Tabela 32. Dzienny koszt Jardiance przyjęty w analizie

Perspektywa		Bez RSS [PLN/dobę]	Z RSS [PLN/dobę]
NFZ	- poza wykazem D2	4,16	[redacted]
	- w ramach wykazu D2	6,09	[redacted]
	- średnia ważona	5,02	[redacted]
Wspólna		6,09	[redacted]

Komentarz analityków Agencji:

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r. lek Jardiance jest jedynym lekiem z grupy flozyn dostępnym w ramach refundacji aptecznej za odpłatnością [redacted] oraz wydawanym bezpłatnie pacjentom powyżej 65 r. ż. (w ramach wykazu D2). Tym samym stanowi podstawę limitu w grupie co wpływa na zmianę limitu finansowania i wysokości odpłatności pacjenta. Szczegółowe ceny podano w poniższej tabeli.

Tabela 33. Koszt 1 opakowania leku Jardiance z perspektywy NFZ i perspektywy pacjenta zgodnie z Obwieszczeniem MZ na 1 listopada 2023 r.

Produkt leczniczy	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	WDŚ [PLN]	Koszt dla NFZ
Jardiance 10 mg, 28 tabl. powl.	136,10	146,99	155,81	172,95	172,95	51,89	121,06

Przy czym wg informacji przedłożonej przez MZ, dapagliflozyna (produkt Forxiga) oraz kanagliflozyna (produkt Invokana) będą mogły zostać ponownie objęte refundacją, gdy podmioty odpowiedzialne złożą wnioski spełniające wymogi ustawy o refundacji o czym zostały poinformowane przez Ministra Zdrowia. Trwające obecnie postępowania refundacyjne wobec leków Forxiga i Invokana, zainicjowane na skutek przedłożenia wniosków o których mowa powyżej, są aktualnie na zaawansowanym etapie procedowania²⁰.

Dawkowanie

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Jardiance dawkowanie EMPA jest zalecane na poziomie 10 mg/dobę (w przypadku pacjentów dobrze tolerujących dawkę 10 mg, z eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i wymagających ściślejszej kontroli glikemii, można zwiększyć dawkę do 25 mg).

²⁰ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-pazdziernika-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2023-r>

W odniesieniu do dawkowania EMPA należy zaznaczyć, że w badaniu klinicznym EMPA-REG OUTCOME, empagliflozynę stosowano w dziennej dawce 10 lub 25 mg. Przy tym wnioskodawca wskazuje, iż (...) w badaniu nie obserwowano 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 empagliflozynę w dawce 10 i 25 mg dziennie. W związku z powyższym, oraz biorąc pod uwagę, że wniosek o refundację dotyczy wyłącznie opakowania zawierającego tabletki o mocy 10 mg, w analizie założono, że chory będzie otrzymywał dawkę równą 10 mg empagliflozyny dziennie.

Zdefiniowana dawka dobową (DDD) według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wynosi 17,5 mg. Ten wariant został przetestowany w ramach analizy wrażliwości.

Koszt leczenia standardowego

W analizie podstawowej nie uwzględniono kosztów leków wchodzących w skład leczenia standardowego. Wnioskodawca wskazuje, że ze względu na spadek zapotrzebowania na dodawanie innych leków hipoglikemizujących podczas stosowania EMPA, jest to podejście konserwatywne.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusze uwzględniające dwa warianty kosztów pozostałych leków hipoglikemizujących:

- z uwzględnieniem leków refundowanych i nierefundowanych w Polsce – stosowanych w badaniu EMPA-REG OUTCOME (wariant 1): metformina, pochodne sulfonilomocznika, glitazon, akarboza, glinid, inhibitory DPP-4, agonista GLP-1, insulina;
- z uwzględnieniem wyłącznie leków refundowanych w Polsce (wariant 2): metformina, pochodne sulfonilomocznika, akarboza, agonista GLP-1, insulina.

Poniżej przedstawiono oszacowanie dziennych kosztów standardowego leczenia stosowanego w badaniu EMPA-REG OUTCOME w ramionach EMPA i PLC. W oszacowaniach uwzględniono dawkowanie zgodnie z DDD/PDD (WHO), średnie koszty jednostkowe leków w pierwszym półroczu 2023 r. (NFZ) oraz dostępność leków w ramach wykazu D2 (wydawane bezpłatnie pacjentom > 65 r.ż.).

Tabela 34. Dzienny koszt leczenia hipoglikemizującego (leczenie standardowe, STD vs EMPA) w wariantach analizy wrażliwości

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	STD (PLC)	STD (EMPA)	STD (PLC)	STD (EMPA)
Wariant 1	3,06	2,76	3,70	3,32
Wariant 2	3,06	2,76	3,58	3,23

Skróty: EMPA – empagliflozyna; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; STD – leczenie standardowe

W analizie nie uwzględniono kosztów innych leków (poza hipoglikemizującymi) stosowanych w terapii chorób współwystępujących (np. choroby sercowo-naczyniowej).

Koszty leczenia powikłań

W modelu zostały uwzględnione koszty powikłań cukrzycy ocenianych w badaniu EMPA-REG OUTCOME.

Oszacowanie kosztów powikłań cukrzycy przeprowadzono w oparciu o te same dane źródłowe, które zostały wykorzystane w wykonanych wcześniej analizach dla Jardiance (AE Jardiance 2017, AE Jardiance 2022), skorygowane o wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w kategorii „zdrowie” do roku 2022 oraz z aktualizacją wycen grup JGP na 2022 rok zgodnie o danymi z portalu Statystyki NFZ – Świadczenia (<https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a>). Informacje o CPI zaczerpnięto z opracowań Głównego Urzędu Statystycznego, publikowanych na stronie internetowej <https://stat.gov.pl/> (GUS CPI 2023).

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 przypadku zdarzeń sercowo-naczyniowych, które z definicji mają najczęściej charakter epizodów, a nie stanów przewlekłych, największy koszt ponoszony jest w początkowym okresie leczenia (hospitalizacje, zabiegi), a ewentualne koszty długookresowe wynikają z uwzględnienia np. profilaktyki wtórnej lub ryzyka kolejnych epizodów. Z kolei niewydolność nerek ma charakter schorzenia przewlekłego, gdzie leczenie jest długotrwałe (najczęściej do końca życia chorego) a jego koszt wzgłędnie stały w czasie.

W analizie podstawowej przyjęto wartości uśrednione dla poszczególnych zdarzeń.

W ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których przyjęto minimalne lub maksymalne wartości kosztów poszczególnych powikłań na podstawie wykorzystanych źródeł.

Tabela 35. Koszty powikłań uwzględnione w analizie podstawowej w modelu

Powikłanie cukrzycy typu 2	Koszt epizodu* [PLN] (min; max)				
	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		
Zawał serca niezakończony zgonem	14 739 (12 210; 16 374)		14 867 (12 210; 16 374)		
Udar mózgu niezakończony zgonem	21 585 (15 764; 37 966)		21 591 (15 764; 37 966)		
Niestabilna dławica piersiowa	1 029 (1 023; 1 035)		1 059 (1 035; 1 084)		
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	6 948 (4 375; 9 857)		6 952 (4 375; 9 857)		
Przemijający napad niedokrwienny mózgu	5 930 (3 811; 7 223)		5 930 (3 811; 7 223)		
Rewaskularyzacja mięśnia sercowego	9 539 (5 806; 13 271)		9 539 (5 806; 13 271)		
Zgon z powodów sercowo-naczyniowych	6 012 (2 986; 12 412)		6 012 (2 986; 12 412)		
Rozwinięcie się makroalbuminurii	0 (0; 0)		0 (0; 0)		
Uszkodzenie nerek	4 371 (2 186; 6 557)		4 371 (2 186; 6 557)		
Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej)	rok 1	96 503	(69 795; 113 545)	96 503	(69 795; 113 545)
	kolejne lata	93 145		93 145	

* koszt jednorazowy, z wyjątkiem niewydolności nerek, która wymaga leczenia przewlekłego do końca życia chorego.

Ponadto w analizie wrażliwości uwzględniono roczne koszty leczenia powikłań poza rokiem wystąpienia danego epizodu. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 36. Długookresowe (>1 roku po wystąpieniu epizodu) koszty powikłań uwzględnione w analizie wrażliwości

Powikłanie cukrzycy typu 2	Roczny koszt epizodu* [PLN] (min; max)	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Zawał serca niezakończony zgonem	6 508	6 514
Udar mózgu niezakończony zgonem	3 677	3 715
Niestabilna dławica piersiowa	1 029	1 059
Niewydolność serca	6 948	6 952

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej jako użyteczność podstawową przyjęto wartość użyteczności stanu zdrowia dla pacjentów z cukrzycą typu 2 bez powikłań z badania Clarke 2002 tj. 0,785.

W analizie przyjęto też dekrementy użyteczności związane z rozwojem powikłań (zdarzeń klinicznych): zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, przemijający napad niedokrwienny mózgu, rewaskularyzacja mięśnia sercowego, progresja do makroalbuminurii, uszkodzenie lub niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej). W przypadku wystąpienia kilku powikłań wartości dekrementów były sumowane i korygowane zgodnie z modelem regresji z badania Sullivan 2016 (ujemny wpływ pojedynczych zdarzeń niepożądanych na jakość życia zmniejsza się wraz ze wzrostem liczby powikłań).

Tabela 37. Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie podstawowej (oraz wartości minimalne i maksymalne użyte w analizie wrażliwości – 95% CI z modelu Sullivan 2016)

Stan lub zdarzenie	Wartość (95% CI)	Źródło
Użyteczność podstawowa		
Cukrzyca typu 2 bez powikłań	0,785	Clarke 2002
Utrata użyteczności z powodu wystąpienia powikłań (zdarzeń klinicznych)		
Zawał serca niezakończony zgonem	-0,047 (-0,036; -0,057)	Sullivan 2016
Udar mózgu niezakończony zgonem	-0,060 (-0,046; -0,074)	
Niestabilna dławica piersiowa	-0,047* (-0,036; -0,057)	
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	-0,050 (-0,036; -0,064)	

Stan lub zdarzenie	Wartość (95% CI)	Źródło
Przemijający napad niedokrwienności mózgu	-0,070 (-0,008; -0,131)	
Rewaskularyzacja mięśnia sercowego	-0,030**	Glasziou 2007, Wermeling 2012
Progresja do makroalbuminurii	-0,038*** (-0,016; -0,059)	Sullivan 2016
Uszkodzenie nerek	-0,038*** (-0,016; -0,059)	
Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej)	-0,038*** (-0,016; -0,059)	
Korekta użyteczności w przypadku wystąpienia wielu powikłań jednocześnie		
Obecność 2 powikłań	+0,017 (0,029; 0,004)	Sullivan 2016
Obecność 3 powikłań	+0,042 (0,064; 0,019)	
Obecność 4 powikłań	+0,070 (0,104; 0,037)	
Obecność ≥5 powikłań	+0,087 (0,130; 0,044)	

* przyjęto jak dla zawału serca;

** średnia z oszacowań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy: -0,01, -0,02 (Glasziou 2007), -0,06 (Wermeling 2012);

*** w modelu Sullivan 2016 wyróżniono wspólny stan dla wszystkich faz powikłań nerkowych („nefropatia, łącznie z ESRD” – schyłkowa niewydolność nerek)

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca uwzględnił 3 scenariusze użyteczności związanych z powikłaniami cukrzycy: skrajne wartości utraty użyteczności pochodzące z modelu Sullivan 2016 (jako użyteczność podstawową przyjęto wartość 0,785, tak jak w analizie podstawowej), zestaw użyteczności pochodzący z innego źródła danych, tj. z publikacji Beudet 2014 oraz użyteczność podstawową na podstawie polskiego badania Golicki 2015 (0,792).

Tabela 38. Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie wrażliwości na podst. Beudet 2014

Stan lub zdarzenie	Wartość	Pierwotne źródło oszacowania użyteczności
Użyteczność podstawowa		
Cukrzyca typu 2 bez powikłań	0,785	Clarke 2002
Utrata użyteczności z powodu wystąpienia powikłań (zdarzeń klinicznych)		
Zawał serca niezakończony zgonem	-0,055	Clarke 2002
Udar mózgu niezakończony zgonem	-0,164	Clarke 2002
Niestabilna dławica piersiowa	-0,090*	Clarke 2002
Niewydolność serca	-0,108	Clarke 2002
Progresja do makroalbuminurii	-0,048**	Bagust 2005
Uszkodzenie nerek	-0,048**	Bagust 2005
Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej)	-0,184***	Wasserfallen 2004

* przyjęto użyteczność dla stanu „choroba niedokrwienności serca”;

** przyjęto użyteczność dla stanu „proteinuria”;

*** przyjęto średnią z utraty użyteczności dla hemodializy (-0,164) i dializy otrzewnowej (-0,204)

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie produktu leczniczego Jardiance w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego w wariantcie uwzględniającym RSS jest [redacted]. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł [redacted] z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (190 380 PLN/QALY).

Tabela 39. Wyniki analizy podstawowej dla wariantu podstawowego (CUA) z uwzględnieniem RSS

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	EMPA+STD	STD	EMPA+STD	STD
Koszt całkowity [zł]		26 119		26 146
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]	7,277	6,485	7,277	6,485
Efekt inkrementalny [QALY]	0,792		0,792	
ICUR [zł/QALY]				

Skróty: ICUR – współczynnik użyteczności kosztów; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; QALY – lata życia skorygowane o jakość

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie produktu leczniczego Jardiance w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego w wariantcie bez RSS jest droższe i skuteczniejsze.

Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (190 380 PLN/QALY).

Tabela 40. Wyniki analizy podstawowej dla wariantu podstawowego (CUA) bez RSS

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	EMPA+STD	STD	EMPA+STD	STD
Koszt całkowity [zł]	40 688	26 146	37 280	26 119
Koszt inkrementalny [zł]	14 542		11 161	
Efekt [QALY]	7,277	6,485	7,277	6,485
Efekt inkrementalny [QALY]	0,792		0,792	
ICUR [zł/QALY]	18 354		14 087	

Skróty: ICUR – współczynnik użyteczności kosztów; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; QALY – lata życia skorygowane o jakość

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki analizy kosztów-efektywności (CEA), patrz AE wnioskodawcy, rozdz. 12.2.1 oraz 12.2.2.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu²¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, w wariantcie nie uwzględniającym RSS w perspektywie NFZ wynosi 2 533,74 PLN (o ok. 1 862% wyższa niż wnioskowana cena), w perspektywie wspólnej 1 200,53 PLN (o ok. 882% wyższa niż wnioskowana cena).

²². Oszacowane wartości progowe są od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Komentarz analityków Agencji:

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił badanie EMPA-REG OUTCOME, w którym porównywano skuteczność kliniczną EMPA+SoC względem PLC+SoC. Biorąc pod uwagę, iż porównanie w badaniu EMPA-REG OUTCOME przeprowadzono z komparatorem zbiorczym uwzględniającym różne terapie, trudno ocenić czy stosowane schematy oraz ich dawkowanie w ramieniu placebo stanowiły optymalną refundowaną terapię. Dlatego też w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, w związku z czym w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych poproszono o przedstawienie takich oszacowań.

W odpowiedzi wnioskodawca wskazuje, że *komparatorem dla leku Jardiance, stosowanego jako terapia dodana do szeroko rozumianej terapii standardowej jest ta sama terapia standardowa bez dodania Jardiance, zgodnie*

²¹ 190 380 PLN/QALY

²² Przedstawione ceny dla nowego progu przekazano przez wnioskodawcę w uzupełnieniu analiz względem wymagań minimalnych.

z badaniem rejestracyjnym EMPA-REG OUTCOME. Jest to badanie wysokiej jakości badanie RCT dowodzące wyższości empagliflozyny nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w rozważanym wskazaniu w Polsce – w badaniu tym porównywano ten lek z placebo, ale dodanym właśnie do leczenia standardowego, które obejmowało leki przeciwcukrzycowe i insuliny stosowane w wielu różnych schematach, dobranych odpowiednio dla danego chorego i modyfikowanych (rozszerzanych) w razie konieczności w czasie trwania badania. Zgodnie z protokołem leczenie eksperymentalne (czyli dodanie empagliflozyny) było prowadzone w sposób zaślepiony, lekarz prowadzący nie wiedział co dodatkowo chory otrzymuje, zatem prowadził i modyfikował SoC zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej obowiązującymi w danym regionie, dostosowując do stanu klinicznego pacjenta i kontroli cukrzycy. Tak prowadzone leczenie odzwierciedla rzeczywistą zróżnicowaną praktykę kliniczną i uwzględnienie takiego postępowania w grupie kontrolnej dostarcza bardziej wiarygodnych danych porównawczych niż badanie RCT z ustalonym jednym komparatorem ze sztywnym sposobem dawkowania. Ponadto sugerowane przez Agencję wątpliwości czy SoC był prowadzony w sposób optymalny powinny zatem hipotetycznie dotyczyć obu ramion badania, skoro wprowadzono zaślepienie, nie tylko ramienia kontrolnego. Dlatego powyższ/a uwaga Agencji nie znajduje uzasadnienia i należy uznać, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji uwzględniającymi dane z AE wnioskodawcy, urzędowa cena zbytu zrównująca koszt schematów stosowanych uwzględnionych w ramach terapii standardowej jest ujemna.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną (szczegóły AE wnioskodawcy rozdz. 10.2, 10.3, 13, 14).

Analiza deterministyczna

W ramach analizy deterministycznej przetestowano 21 scenariuszy, obejmujących łącznie 6 wariantów analizy (szczegóły AE wnioskodawcy, rozdz. 13) weryfikujące wpływ zmian wartości następujących parametrów:

- alternatywne stopy dyskontowe (0% dla kosztów i efektów zdrowotnych);
- alternatywny horyzont czasowy (10 lat);
- alternatywne warunki refundacji leku Jardiance (brak uwzględnienia Jardiance na liście 65+, [redacted]);
- alternatywna skuteczność kliniczna EMPA (minimalna lub maksymalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń CV, minimalna lub maksymalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń mikronaczyniowych, skuteczność EMPA z uwzględnieniem punktów istotnych statystycznie);
- alternatywne wartości użyteczności i utraty użyteczności w modelu (minimalna lub maksymalna utrata użyteczności dla powikłań, alternatywny zestaw użyteczności na podst. Beaudet 2014, użyteczność bazowa z populacji polskiej na podst. Golicki 2015);
- alternatywne koszty i zużycie zasobów (minimalne lub maksymalne koszty powikłań, uwzględnienie kosztów powikłań w kolejnych latach, uwzględnienie kosztów innych leków przeciwcukrzycowych wszystkich uwzględnionych w badaniu EMPA-REG OUTCOME lub refundowanych w Polsce, dawkowanie zgodne z DDD z WHO);
- alternatywna charakterystyka początkowa pacjentów (kohorta chorych po zawale serca, kohorta chorych po udarze mózgu).

Wyniki analizy wrażliwości [redacted] – dodanie EMPA do standardowego postępowania terapeutycznego jest [redacted] od kontynuacji standardowego postępowania (z PLC) [redacted] bez RSS, w perspektywie NFZ i wspólnej. [redacted]

W obu analizowanych perspektywach w analizie podstawowej oraz w żadnym z testowanych wariantów wartości ICUR nie przekraczają ustawowego progu opłacalności.

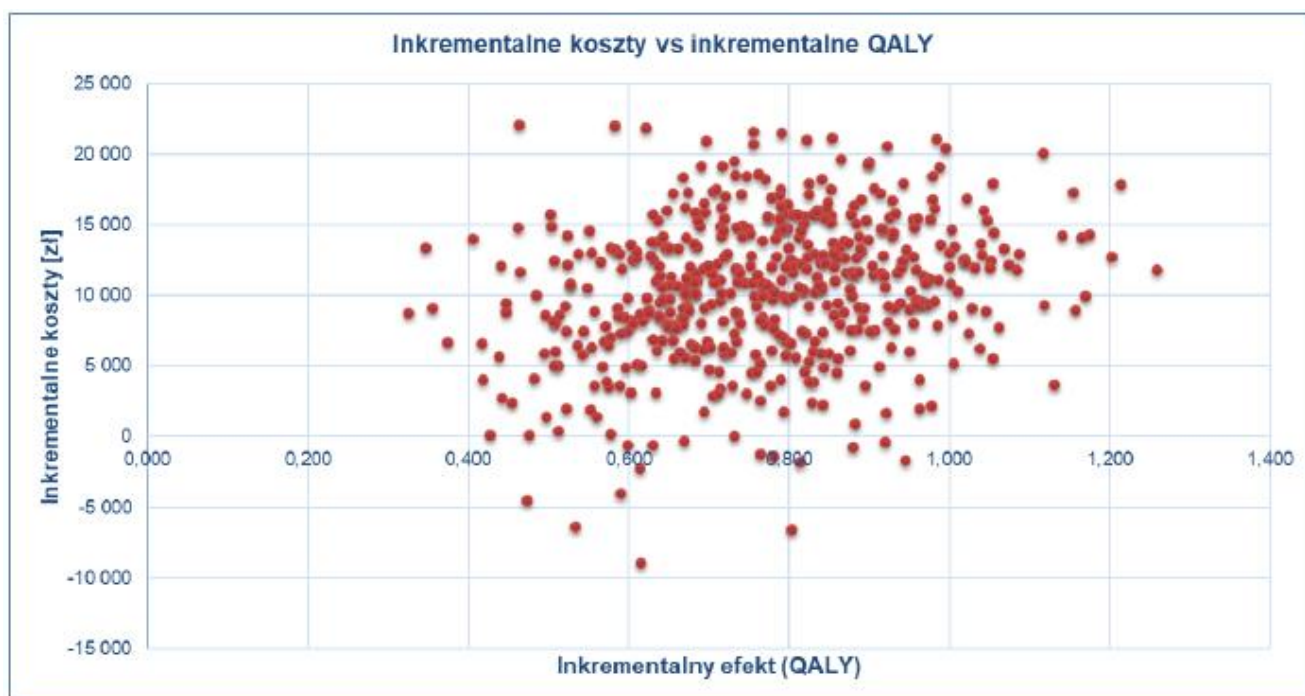
W perspektywie NFZ w wariantcie bez RSS największy wpływ na wzrost wartości ICUR ma scenariusz zakładający minimalną skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń CV (+156,9%), natomiast największy wpływ na spadek wartości ICUR ma scenariusz zakładający maksymalną skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń mikronaczyniowych

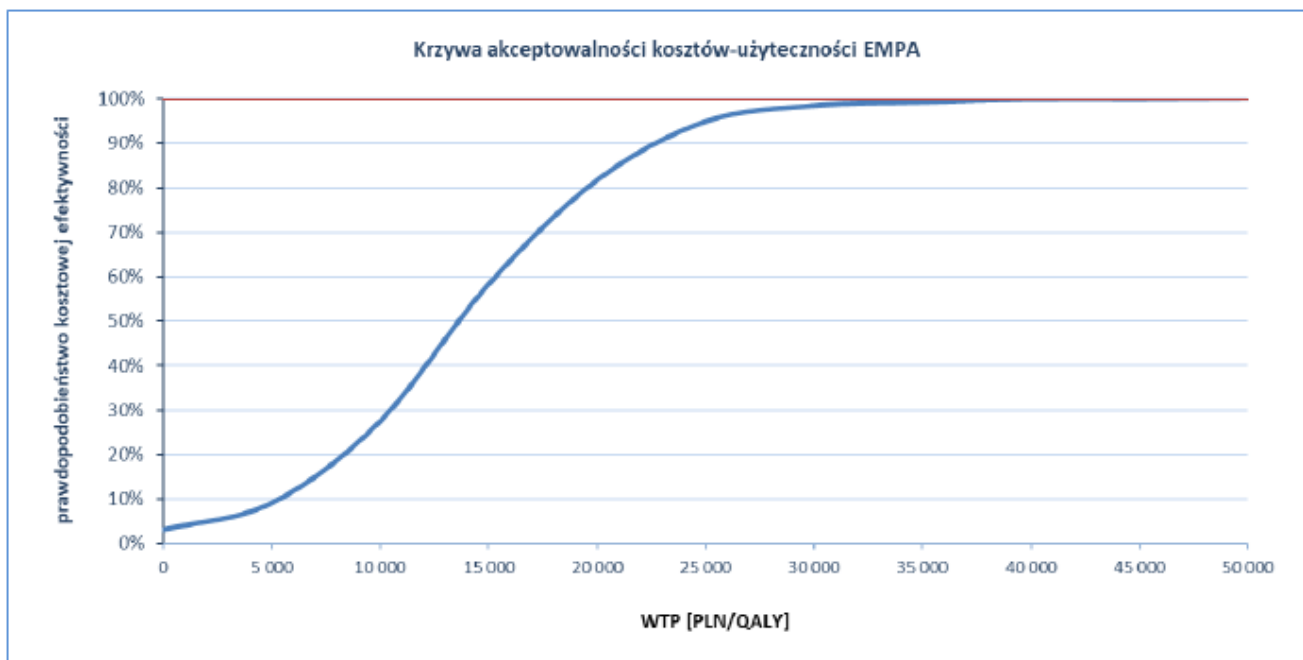
(-56,6%).

W perspektywie wspólnej, bez RSS, największy wpływ na wzrost wartości ICUR ma scenariusz zakładający minimalną skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń CV (+153,6% bez RSS) natomiast największy wpływ na spadek wartości ICUR ma scenariusz zakładający maksymalną skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń mikronaczyniowych (-45,4% bez RSS).

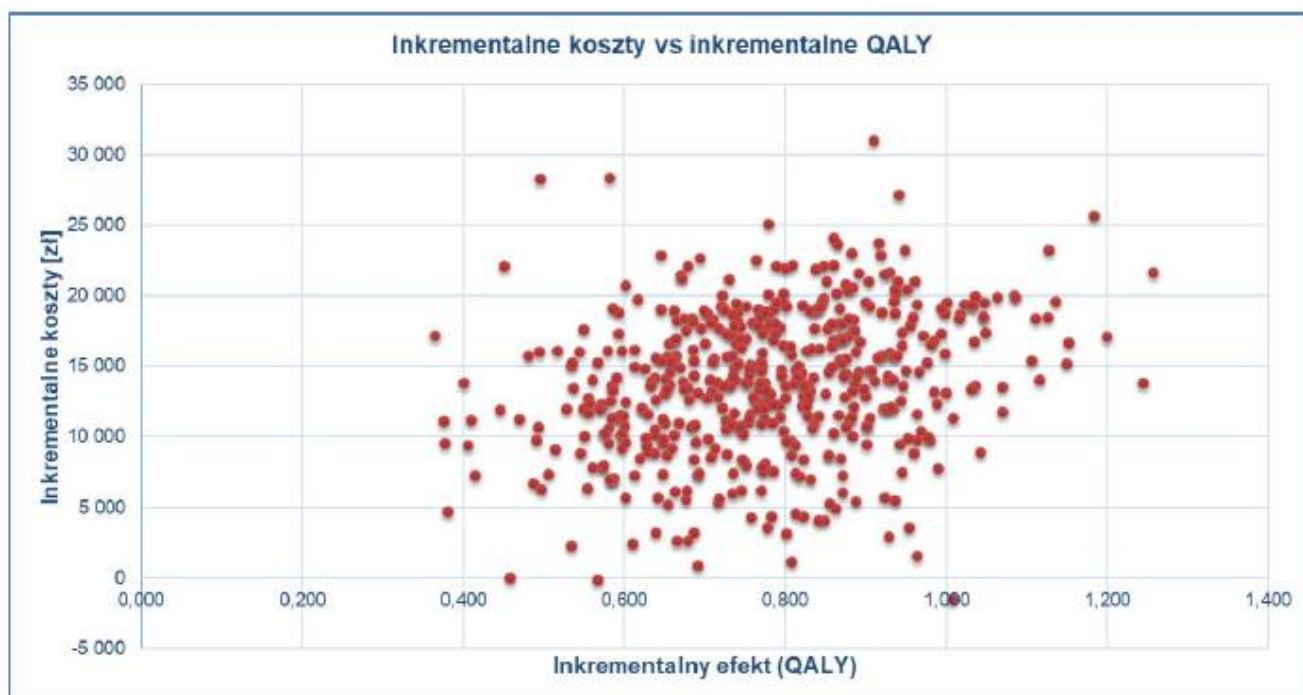
Probabilistyczna analiza wrażliwości

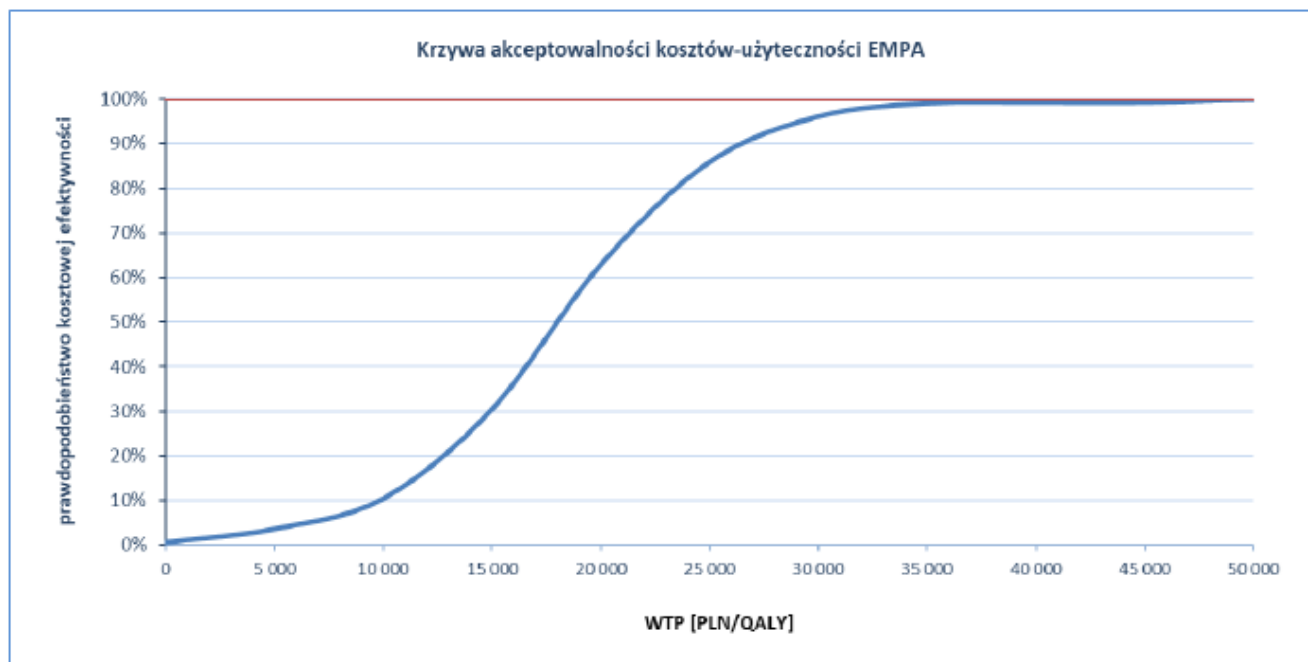
W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną. Zgodnie z wynikami dla prognozy opłacalności 175 926 PLN/QALY w wariancie podstawowym prawdopodobieństwo efektywności kosztowej produktu leczniczego Jardiance względem standardowej terapii/placebo wyniosło nieuwzględniającym RSS (szczegóły AE wnioskodawcy rozdz. 14). Obecnie obowiązujący próg opłacalności wynosi 190 380 PLN/QALY, a więc jest wyższy od przedstawionego w analizach, w związku z czym prawdopodobieństwo efektywności kosztowej produktu leczniczego Jardiance.



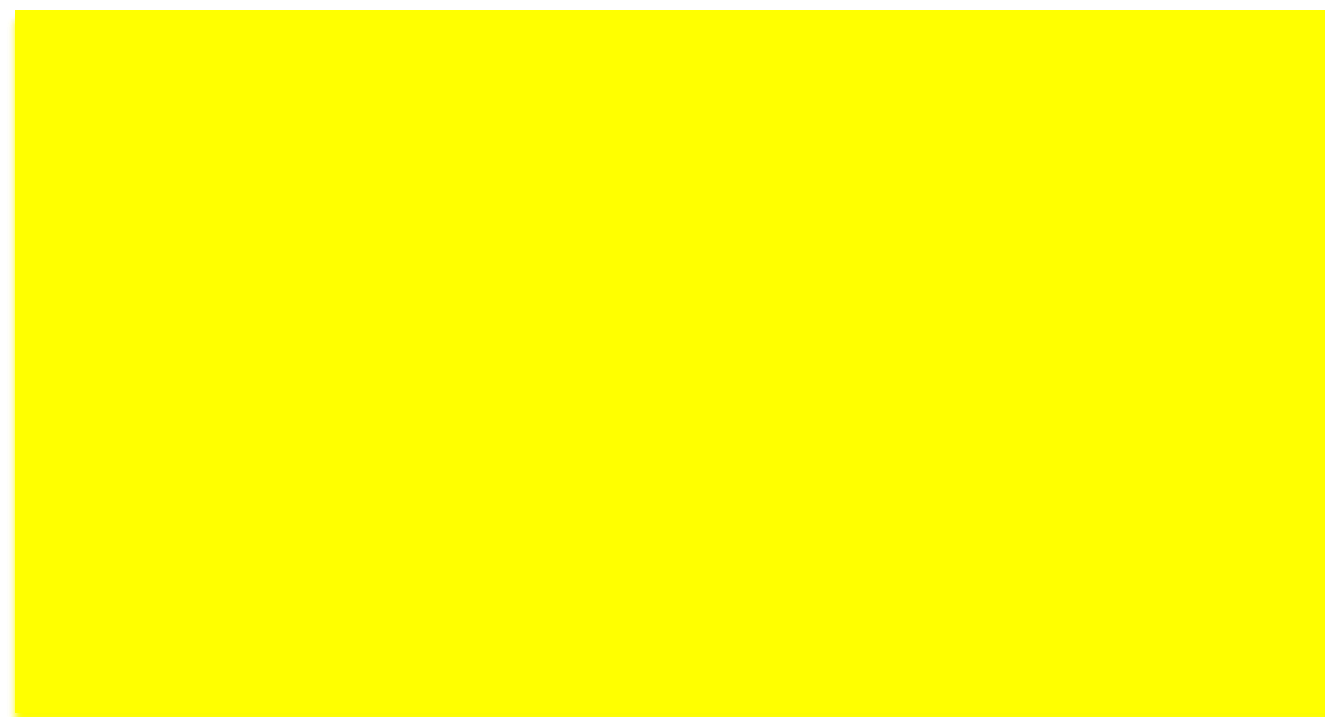


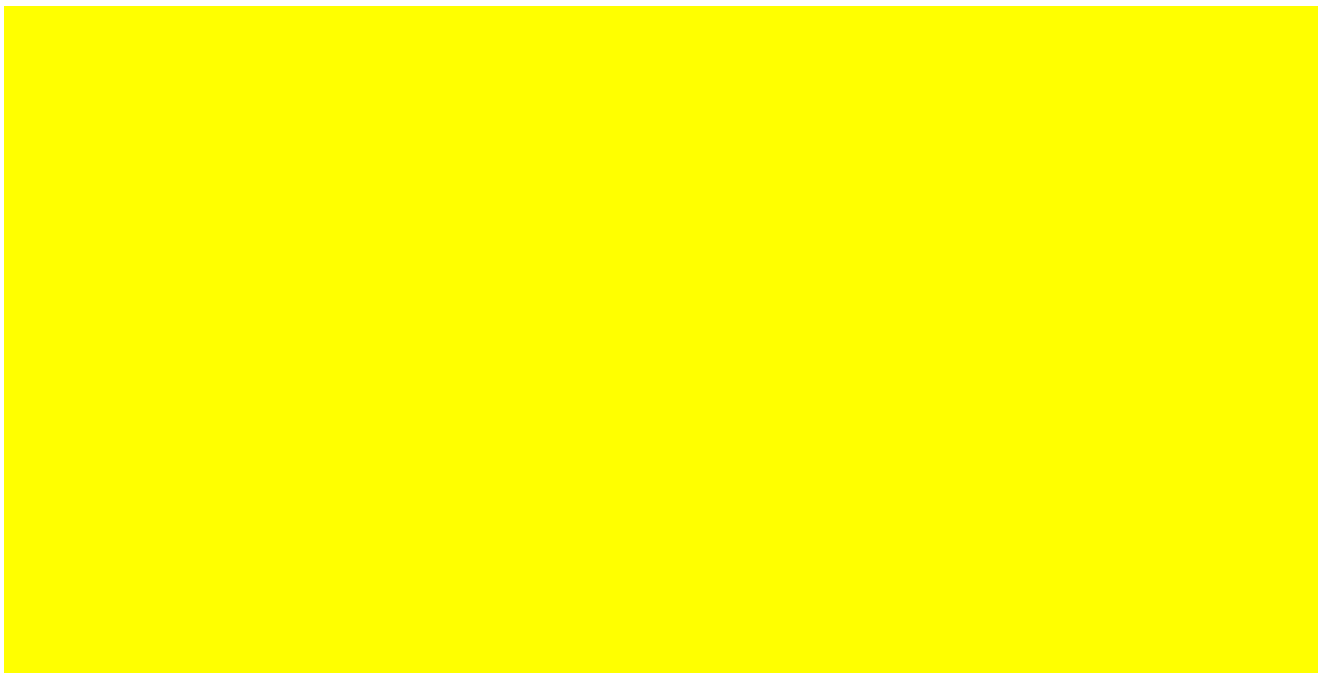
Rysunek 6. Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy NFZ bez RSS, EMPA vs PLC (wykres rozrzutu oraz krzywa akceptowalności)





Rysunek 7. Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy wspólnej bez RSS, EMPA vs PLC (wykres rozrzutu oraz krzywa akceptowalności)





Rysunek 8. Wyniki analizy probabilistycznej





Rysunek 9. Wyniki analizy probabilistycznej

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 41. 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?	TAK/?	Analizę przeprowadzono na podst. badania EMPA-REG OUTCOME, w którym analizowano szeroką populację pacjentów z HbA1c $\geq 7\%$ o wysokim ryzyku zdarzeń sercowo-naczyniowych. W ocenianym wniosku populacja jest zawężona do pacjentów po 1 linii leczenia. Nie przedstawiono odrębnych wyników klinicznych dla zawężonej populacji, której dotyczy wniosek. Ponadto w badaniu EMPA-REG OUTCOME brak jest bezpośrednich wyników odpowiadających populacji pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą bez potwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej charakteryzująca się jedynie obecnością czynników ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej. Szczegółowe omówienie przy ocenie analizy klinicznej, w rozdziale 4.3 Komentarz Agencji.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Wnioskodawca dokonał porównania wnioskowanej technologii w skojarzeniu z leczeniem standardowym z placebo dodawanym do leczenia standardowego. Komentarz dot. wyboru komparatora znajduje się w rozdz. 3.6. niniejszej analizy.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK/?	Wnioskodawca w ramach analizy klinicznej zidentyfikował badanie EMPA-REG OUTCOME, w ramach którego porównano empagliflozynę stosowaną w skojarzeniu z leczeniem standardowym z placebo stosowanym w skojarzeniu z leczeniem standardowym. Większość parametrów modelu ekonomicznego została oparta na wynikach powyższego badania. Należy jednak wskazać, iż interwencję wnioskowaną stanowi EMPA w dawce 10 mg. Natomiast w modelu uwzględniono łączne wyniki badania EMPA-REG OUTCOME dotyczące empagliflozyny w dawce 10 mg i 25 mg.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz zakładający przyjęcie 10-letniego horyzontu czasowego analizy.
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	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Wykorzystano przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wykonany w ramach AE Jardiance 2022 z aktualizacją na dzień 27 października 2023 r.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE wnioskodawcy, rozdz. 15)

- *Struktura modelu oraz wykorzystane źródła danych nie pozwalały na modelowanie kolejnych linii leczenia, w szczególności modyfikacji (intensyfikacji) leczenia przeciw cukrzycowego 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 łżejszych, 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 zaniechane z uwagi na przejściowy charakter i umiarkowane nasilenie epizodów.*

Komentarz analityków Agencji:

Brak uwzględnienia powikłań takich jak utrata wzroku, amputacje (rzadkie, ale poważne powikłania), hipoglikemia (wskazana w ChPL jako działanie niepożądane występujące bardzo często) i infekcji dróg moczowo-płciowych (wskazane w ChPL jako działanie niepożądane występujące często) stanowi istotne ograniczenie z punktu widzenia rzeczywistej praktyki klinicznej i oszacowanych kosztów. Wnioskodawca wskazuje, że *ryzyko zdarzeń mikronaczyniowych można przewidzieć poprzez zmiany poziomu HbA1c*, jednak w analizie nie uwzględniono zmian poziomu HbA1c (przyjęto założenie, że pacjenci wyjściowo mają poziom HbA1c powyżej lub poniżej 8,5%, ale nie uwzględniono zmian wynikających ze stosowania ocenianej terapii).

- *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 zidentyfikowane ograniczenia

- Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, w analizie podstawowej założono, że stosowaną dawką EMPA jest 10 mg raz na dobę (koszt interwencji określono dla dawki 10 mg).

Przy tym, skuteczność interwencji względem grupy kontrolnej została oszacowana na podstawie danych z badania klinicznego EMPA-REG OUTCOME uwzględniających łączne wyniki pacjentów przyjmujących różne dawki empagliflozyny – 10 mg i 25 mg. Wnioskodawca wskazał na brak efektu stosowanej dawki, przy czym w ramach przedłożonej analizy nie przedstawiono uzasadnienia opartego o dodatkowe wyniki kliniczne potwierdzające równoważny efekt terapeutyczny dawek w analizowanej populacji.

Biorąc powyższe pod uwagę, zdaniem analityków Agencji wyniki AE uwzględniające wyłącznie efektywność dawki EMPA-10 powinny zostać przedstawione w ramach odrębnego wariantu obliczeń.

- Wnioskodawca uwzględnił fakt włączenia leku Jardiance na listę w ramach wykazu D2 (bezpłatne leki dla pacjentów powyżej 65 lat), jednak wyznaczając odsetek pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do otrzymywania leków w ramach tego wykazu wyznaczono na podstawie populacji z badania EMPA-REG OUTCOME, a nie na podstawie rzeczywistych danych dot. liczebności pacjentów z cukrzycą typu 2 w określonym wieku (np. danych NFZ). Może to prowadzić do niedoszacowania kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego.
- Jednym z ograniczeń analizy jest również 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 redukcji 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.
- 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 uwzględnionego w niej badania klinicznego.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Wnioskodawca nie wskazał ograniczeń danych wejściowych.

Dodatkowe zidentyfikowane ograniczenia

- Nie uwzględniono zmian masy ciała – przyjęto założenie, że pacjent ma BMI powyżej lub poniżej określonego poziomu i nie uwzględniono (ani nie testowano w ramach analizy wrażliwości) zmian masy ciała (które mogą wystąpić i wpływać na stan pacjenta).
- Ze względu na fakt, że w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* nie oceniano jakości życia związanej ze zdrowiem, w modelu przyjęto wartości użyteczności stanów zdrowia pochodzących z innych źródeł. Należy zauważyć, że analizie podstawowej wykorzystano brytyjskie i amerykańskie dane dot. użyteczności stanów zdrowia, mimo istnienia polskich danych Golicki 2015.
- W piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych wskazano, że w analizie nie odniesiono się do wpływu przyjętych parametrów demograficznych (pochodzące z badania odsetki populacji: z Afryki – 4%, Azji – 19/20%, Ameryki Łacińskiej – 15%) na wyniki analizy oraz nie testowano ich w ramach analizy wrażliwości. W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, że *wyniki analizy w subpopulacji europejskiej są zbliżone do uzyskanych w analizie podstawowej ([redacted])*.

- Założono, że występowanie kolejnych powikłań jest niezależne od poprzednich, co jest mało prawdopodobne w rzeczywistej praktyce klinicznej.
- W modelu nie uwzględniono innych kosztów związanych z występowaniem cukrzycy, np. kosztów pasków do pomiaru poziomu glukozy.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną i zewnętrzną oraz ocenę konwergencji. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 11 AE wnioskodawcy.

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu analizując poprawność formuł wprowadzonych w arkuszu MS Excel, testując wyniki wprowadzając wartości zerowe i skrajne oraz testując powtarzalność wyników przy identycznych wartościach wejściowych.

Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej była analiza wrażliwości, w której testowano różne warianty, m.in. skrajne wartości wybranych parametrów (patrz rozdz. 5.2.3. niniejszej AWA oraz rozdz. 13 AE wnioskodawcy).

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził ocenę modelu dwójako – oceniając projekcję modelu ekonomicznego w porównaniu z wynikami badania EMPA-REG OUTCOME oraz w porównaniu z wynikami innych badań.

W celu walidacji, czy modelowane równania ryzyka zdarzeń CV wiarygodnie naśladują częstości zdarzeń obserwowane w badaniu, przeprowadzono obliczenia w 3-letnim horyzoncie (odpowiadającym średniemu okresowi obserwacji w badaniu). *Symulację wykonano dla większej niż w analizie podstawowej liczby prób (n=10 000), gdyż ze względu na krótki horyzont i wynikające z tego niewielkie liczby zdarzeń, wyniki walidacji były bardziej wrażliwe na zmienność losową towarzyszącą mikrosymulacji.*

(...) stwierdzono wysoką zgodność wyników badania z projekcjami modelu, zarówno w ocenie bezwzględnych częstości zdarzeń w obu ramionach leczenia, jak i ryzyka względnego dla empagliflozyny. Największą rozbieżność zaobserwowano w przypadku rewaskularyzacji mięśnia sercowego, gdzie modelowany efekt empagliflozyny jest nieco mniej korzystny od obserwowanego w badaniu RCT (ryzyko względne odpowiednio 0,94 i 0,86).

Dodatkowo porównano projekcje modelu z wynikami innych (nie włączonych do analizy) badań długookresowych:

- prowadzonych w populacji zgodnej z wnioskowaną (chorzy na T2DM ze współistniejącą chorobą CV);
- prowadzonych w populacji szerszej niż wnioskowana (chorzy na T2DM ze współistniejącą chorobą CV lub bez).

Zidentyfikowano 5 badań RCT oceniających skuteczność leków przeciwcukrzycowych (inhibitorów DPP-4, agonistów GLP-1 oraz tiazolidynodionów) w porównaniu z leczeniem standardowym w populacji chorych z wysokim ryzykiem CV.

Dane z badań SAVOR-TIMI 53 (Scirica 2013), EXAMINE (White 2013), TECOS (Green 2015), PROactive (Dormandy 2005) i LEADER (Marso 2016) *pozwoliły na porównanie projekcji modelu w horyzoncie 2-4 lat dla następujących punktów końcowych: zawał + udar + zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy badania EMPA-REG OUTCOME), zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgon z dowolnej przyczyny. W tym celu z publikowanych krzywych Kaplana-Meiera dla odnalezionych badań odczytano skumulowane prawdopodobieństwa zdarzeń w punktach czasowych 2, 3 i 4 lat (w zależności od maksymalnej obserwacji w poszczególnych badaniach), a projekcje modelu ekonomicznego w ww. okresach obliczono poprzez symulację modelu w horyzoncie odpowiednio 2, 3 i 4 lat. Ze względu na fakt, że oceniane w poszczególnych badaniach terapie eksperymentalne mogą różnić się skutecznością, w ramach walidacji porównywano wyłącznie wyniki dla ramion leczenia standardowego.*

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. Nieco wyższą śmiertelność z dowolnej przyczyny projektowaną w modelu ekonomicznym można częściowo tłumaczyć faktem, że w modelu wykorzystano specyficzne dla Polski prawdopodobieństwa zgonu, które mogą być wyższe niż w populacjach krajów, w których przeprowadzono badania kliniczne.

Dodatkową walidację w dłuższym horyzoncie czasowym (5-8 lat) wykonano w oparciu o wyniki dużych, wieloletnich badań klinicznych oceniających wpływ różnych strategii kontroli glikemii na częstość makroangiopatii w szerszej populacji chorych z cukrzycą typu 2 (bez ograniczenia na wyjściową obecność zdarzeń sercowo-naczyniowych). Zidentyfikowano cztery badania, w których oceniano częstość występowania zawału serca, udaru mózgu lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (główny punkt końcowy badania EMPA-REG OUTCOME): ACCORD (badanie ukierunkowane na kontrolę glikemii; ACCORD 2008), ACCORD (badanie ukierunkowane na kontrolę ciśnienia tętniczego; ACCORD 2010), ADVANCE (ADVANCE 2008) i VADT (Duckworth 2008).

W odnalezionych badaniach, skumulowane w czasie częstości zdarzeń przedstawiono wyłącznie w populacji całkowitej, przy czym odsetki chorych z wyjściową obecnością zdarzeń sercowo-naczyniowych wynosiły ok. 30-40%. Ponieważ ryzyko makroangiopatii i zgonu jest istotnie wyższe u chorych ze wcześniejszymi zdarzeniami CV, wyniki badań w populacji całkowitej nie są porównywalne z projekcjami modelu, właściwymi dla populacji z chorobą sercowo-naczyniową. W związku z powyższym wyniki w populacji całkowitej skorygowano z uwzględnieniem oszacowanego na podstawie innych danych ryzyka względnego wystąpienia zdarzenia w populacji z chorobą sercową naczyniową. Podobnie jak poprzednio, z publikowanych krzywych Kaplana-Meiera odczytano skumulowane prawdopodobieństwa zdarzeń w punktach czasowych 5, 6, 7 i 8 lat (w zależności od maksymalnej obserwacji w poszczególnych badaniach), a projekcje modelu ekonomicznego w ww. okresach obliczono poprzez symulację modelu w analogicznych horyzontach czasowych. (...) Ze względu na fakt, że empagliflozyna nie była stosowana w żadnym z odnalezionych badań, w ramach walidacji możliwe było porównanie wyłącznie wyników dla ramion leczenia standardowego.

Komentarz analityków Agencji:

Wnioskodawca nie przeprowadził przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań dotyczących populacji chorych na T2DM z lub bez współistniejącej choroby CV stosujących aktywne leczenie w porównaniu do leczenia standardowego. W ramach „szybkiego wyszukiwania” odnaleziono i włączono do analizy konwergencji badania dot. inhibitorów DPP-4, agonistów GLP-1 oraz tiazolidynodionów, natomiast nie uwzględniono badań dla pozostałych inhibitorów SGLT2.

Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawca odnalazł 27 opracowań ekonomicznych zawierających analizy kosztów efektywności lub użyteczności dotyczących stosowania empagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2: 12 analiz wśród chorych ze współistniejącą CVD (Abushanab 2022, Abushanab 2022a, Ehlers 2021, Gourzoulidis 2021, Kaku 2019, Kansal 2019, Ramos 2019, Ramos 2020, Ramos 2021, Reifsnider 2021, Nilsson 2023, Ghetti 2023), dwie analizy w podgrupie ze współistniejącą PChN (Reifsnider 2022, Alnsasra 2023), 5 analiz w populacji ze współistniejącą HF (Reifsnider 2020, Zheng 2022, Nguyen 2023, Lin 2022, Glover 2022), jedna wśród pacjentów ze stwierdzoną dodatkowo nieadekwatną kontrolą glikemii (Gorgojo-Martinez 2020), 3 wśród chorych z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym (Gourzoulidis 2018, Men 2020, Nguyen 2018, Reifsnider 2021a) oraz 3 publikacje dotyczące szerokiej populacji chorych na T2DM (Reifsnider 2022a, Li 2023, Ramos 2020) (...).

W tabeli poniżej przedstawiono dane i wyniki z analiz w populacjach najbardziej zbliżonych do wnioskowanej populacji tj. pacjentów z T2DM z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym lub CVD. Zaprezentowano analizy, w których porównano EMPA+STD z STD (lub składnikami stanowiącymi komparatory w niniejszej AWA).

W większości przedstawionych analiz podano wyniki dla dożywotniego horyzontu czasowego. W takim horyzoncie zmiana QALY wynosiła od 0,37 w Szwecji do 2,7 w Japonii. Biorąc pod uwagę różne warunki dyskontowania oraz różne ustalone progi opłacalności we wszystkich analizach wykazano, że dodanie EMPA do STD jest droższe i skuteczniejsze w porównaniu do stosowania samego STD.

Tabela 42. Wybrane publikacje uwzględnione w ramach walidacji konwergencji wnioskodawcy (patrz Załącznik 18.2.2 w AE wnioskodawcy)

Publikacja (kraj)	Metodyka	Porównanie	Wyniki (analiza podstawowa)
Publikacje uwzględnione w ocenie AE Jardiance 2022			
Abushanab 2022 (Katar)	<ul style="list-style-type: none"> - Populacja: nowozdiagnozowani chorzy na T2DM ze współistniejącą CVD (N = 10 399); - Sposób modelowania: model Markowa; - Typ analizy: CEA; - Perspektywa: płatnika publicznego, koszt w QAR (oraz w przeliczeniu na \$)¹; 	EMPA + MET vs MET	<p><u>ICER: 10 779 \$/QALY</u> <u>[42 988,81 PLN/QALY]</u></p> <p>(95% CI: 7 944 \$; 21 424 \$); 8 425 \$/LY (95% CI: 6 234 \$; 16 642 \$) Δ QALY: 1,5</p>

Publikacja (kraj)	Metodyka	Porównanie	Wyniki (analiza podstawowa)
	<ul style="list-style-type: none"> - Horyzont: dożywotni; - Dyskontowanie: 3%/rok; - Użyteczności: Zhang 2012; - Źródło danych klinicznych: badanie EMPA-REG OUTCOME oraz dane z rejestru IHME dla populacji nowozdiagnozowanych chorych na T2DM ze współistniejącą CVD w Katarze (2019); - Próg opłacalności: 150 000 \$/QALY 		<p>Δ LY: 1,9 Δ koszty: 15 619 \$ [62 291,70 PLN]</p>
Abushanab 2022a (Australia)	<ul style="list-style-type: none"> - Populacja: chorzy na T2DM ze współistniejącą CVD (N = 69 500); - Sposób modelowania: model Markowa; - Typ analizy: CEA; - Perspektywa: płatnika publicznego oraz społeczna², koszty w AUD; - Horyzont: 5-letni; - Dyskontowanie: 5%/rok; - Użyteczności: Zhang 2012; - Źródło danych klinicznych: badanie EMPA-REG OUTCOME oraz dane z rejestru chorych na T2DM ze współistniejącą CVD w Australii (AUS-ABS 2018); - Próg opłacalności: 50 000 AUD/QALY 	EMPA + MET vs MET	<p><u>ICER: 28 244 AUD/QALY:</u> <u>[73 883,48 PLN/QALY]</u> 22 076 AUD/LY Δ QALY: 0,16 Δ LY: 0,2 Δ koszty: 4 408 AUD [11 530,89 PLN] VoSLY: 42 530 AUD/osobę⁵</p>
Gourzoulidis 2018 (Grecja)	<ul style="list-style-type: none"> - Populacja: chorzy na T2DM z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym; - Sposób modelowania: oparte na symulacji indywidualnej; - Typ analizy: CEA; - Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w €; - Horyzont: dożywotni; - Dyskontowanie: 3,5%/rok; - Użyteczności: analiza Sullivan 2016; - Źródło danych klinicznych: badanie EMPA-REG OUTCOME; - Próg opłacalności: 34 000 €/QALY 	EMPA + STD vs STD	<p><u>ICER: 4 633 €/QALY</u> <u>[20 221,66 PLN/QALY]</u> Δ QALY: 0,91 Δ LY: 2,13 Δ koszty: 4 235 € [18 484,50 PLN]</p>
Kaku 2019 (Japonia)	<ul style="list-style-type: none"> - Populacja: chorzy na T2DM ze współistniejącą CVD; - Sposób modelowania: oparte na symulacji indywidualnej; - Typ analizy: CEA; - Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w JPY; - Horyzont: dożywotni; - Dyskontowanie: 2%/rok; - Użyteczności: analizy Sullivan 2016, Lindgren 2007 oraz Takura 2013; - Źródło danych klinicznych: badanie EMPA-REG OUTCOME; - Próg opłacalności: 420 000 JPY/QALY 	EMPA + STD vs STD	<p><u>ICER: 415 849 JPY/QALY</u> <u>[11 222,93 PLN/QALY]</u> Δ QALY: 2,7 Δ LY: 6,2 Δ koszty: 1 115 475 JPY [30 104,44 PLN]</p>
Kansal 2019 (Wielka Brytania)	<ul style="list-style-type: none"> - Populacja: chorzy na T2DM ze współistniejącą CVD; - Sposób modelowania: DES; - Typ analizy: CEA; - Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w £ - Horyzont: dożywotni; - Dyskontowanie: 3,5%/rok - Użyteczności: analizy Sullivan 2016, Lindgren 2007 oraz Clarke 2004 - Źródło danych klinicznych: badanie EMPA-REG OUTCOME; - Próg opłacalności: 30 000 £/QALY 	EMPA + STD vs STD	<p><u>ICER: 4 083 £/QALY</u> <u>[20 403,16 PLN/QALY]</u> Δ QALY: 1,0 Δ koszty: 3 737 £ [18 674,16 PLN]</p>
Men 2020 (Chiny)	<ul style="list-style-type: none"> - Populacja: chorzy na T2DM z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym; - Sposób modelowania: oparte na symulacji indywidualnej; - Typ analizy: CUA; - Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w ¥; - Horyzont: dożywotni; - Dyskontowanie: 3,5%/rok; 	EMPA + STD vs STD	<p><u>ICUR: 3 988 ¥/QALY</u> <u>[2 228,49 PLN/QALY]</u> Δ QALY: 1,01 Δ koszty: 4 002 ¥ [2 236,32 PLN]</p>

Publikacja (kraj)	Metodyka	Porównanie	Wyniki (analiza podstawowa)
	<ul style="list-style-type: none"> – Użyteczności: analiza Sullivan 201614; – Źródło danych klinicznych: badanie EMPA-REG OUTCOME; – Próg opłacalności: 70 892 ¥/QALY oraz 212 676 ¥/QALY³ 		
Nguyen 2018 (Stany Zjednoczone)	<ul style="list-style-type: none"> – Populacja: chorzy na T2DM z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym; – Sposób modelowania: model Markowa; – Typ analizy: CUA; – Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$; – Horyzont: dożywni; – Dyskontowanie: 3%/rok – Użyteczności: analizy Lung 2011, Samsa 1999, Borisenko 2015, Alva 2014, Nguyen 2016, Pink 2014, Reed 2013, Parthan 2013, Taylor 2009 oraz Evans 2013; – Źródło danych klinicznych: badanie EMPA-REG OUTCOME; – Próg opłacalności: 100 000 \$/QALY⁴ 	EMPA + STD vs STD	<p><u>ICUR: 76 167 \$/QALY</u> <u>[303 769,23 PLN/QALY[^]]</u> Δ QALY*: 1,293 Δ koszty*: 98 484 \$ <u>[392 773,89 PLN[^]]</u></p>
Ramos 2020 (Wielka Brytania)	<ul style="list-style-type: none"> – Populacja: chorzy na T2DM ze współistniejącą CVD; – Sposób modelowania: z wykorzystaniem IQVIA CDM, ver. 9.06; – Typ analizy: CEA; – Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w £; – Horyzont: 50-letni; – Dyskontowanie: 3,5%/rok; – Użyteczności: przegląd Beaudet 2014 oraz analiza Bagust 2005; – Źródło danych klinicznych: badania EMPA-REG OUTCOME; – Próg opłacalności: 20 000 £/QALY 	EMPA + STD vs STD	<p><u>ICER: 6 428 £/QALY</u> <u>[32 121,36 PLN/QALY]</u> Δ QALY: 0,570 Δ LY: 0,853 Δ koszty: 3 664 £ <u>[18 309,37 PLN]</u></p>
Reifsnider 2022 (Stany Zjednoczone)	<ul style="list-style-type: none"> – Populacja: chorzy na T2DM ze współistniejącą CVD i DKD; – Sposób modelowania: DES; – Typ analizy: CEA; – Perspektywa: płatnika publicznego (Medicare) oraz ubezpieczenia komercyjnego³⁸, koszty w \$; – Horyzont: dożywni; – Dyskontowanie: 3,0%/rok; – Użyteczności: analizy Sullivan 2016, Grandy 2012, Lindgren 2007; – Źródło danych klinicznych: badanie EMPA-REG OUTCOME; – Próg opłacalności: b.d. 	EMPA + STD vs STD	<p><u>ICER: 25 974 \$/QALY</u> <u>[103 589,51 PLN/QALY]</u> Δ QALY: 0,67 Δ koszty: 17 322 \$ <u>[69 083,60 PLN]</u></p>
Publikacje odnalezione w ramach aktualizacji wyszukiwania			
Nilsson 2023 (Szwecja)	<ul style="list-style-type: none"> – Populacja: chorzy z T2DM i stabilną CVD – Sposób modelowania: model IHE-DCM66 – Typ analizy: CUA – Perspektywa: PPP i społeczna, koszty w € – Horyzont: dożywni (40 lat) – Dyskontowanie: 3% – Użyteczności: przegląd Beaudet 2014 – Źródło danych klinicznych: badanie RCT EMPA-REG OUTCOME – Próg opłacalności: -^{^^} 	EMPA+STD vs STD	<p><u>ICUR PPP: 15 816 €/QALY</u> <u>[69 032,10 PLN/QALY]</u> <u>ICUR perspektywa społeczna: 15 928 €/QALY</u> ΔQALY: 0,37 ΔLY: 0,61 Δkoszty: 5 902 € <u>[25 764,82 PLN]</u></p>

Skróty: CNT (ang. cost needed to treat) – koszt leczenia, mający zapobiec jednemu zdarzeniu z analizowanych głównych punktów końcowych; DES – symulacja zdarzeń dyskretnych (ang. discrete event simulation); DICE – ang. discretely integrated condition event; DKD – cukrzyca choroba nerek (ang. diabetic kidney disease); EMPA – empagliflozyna; STD – standardowe leczenie

[^] obliczenia analityków Agencji, kursy walut z NBP na dzień 21.11.2023 (EUR=4,3647; USD=3,9882; AUD=2,6159; 100JPY=2,6988; GBP=4,9971), <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/>

^{^^} choć w Szwecji nie ma ustalonego progu opłacalności leczenia, zgodnie z wytycznymi National Board of Health and Welfare, koszty <10 000 €/QALY są uważane za niskie, a wartości w przedziale 10 000-50 000 €/QALY uważa się za średnie

* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

¹ w tabeli przedstawiono wyniki w \$

² ramach analizy z perspektywy społecznej autorzy przeprowadzili analizę wartości „statystycznego roku życia” w przeliczeniu na jednego pacjenta leczonego w Australii (VoSLY, z ang. value of statistical life year)

³ Ze względu na brak danych dotyczących progu opłacalności stosowanego w Chinach, autorzy przyjęli dwa warianty, odpowiednio wartość rocznego PKB oraz trzykrotność rocznej wartości PKB na jednego mieszkańca

⁴ Założenie przyjęte przez autorów analizy

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na jednoczesne procedowanie w Agencji wniosków o rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla innych flozyn (dapagliflozyny, kanagliflozyny), zdecydowano o przedstawieniu zestawienia ich kosztów w celach poglądowych.

Dodatkowo przedstawiono ceny flozyn zgodne z Obwieszczeniem MZ na wrzesień i październik 2023.

W ramach obliczeń własnych przedstawiono

. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Obliczenia własne AOTMiT – roczne koszty stosowania wnioskowanej technologii i innych flozyn

	CD [PLN]		WLF [PLN]	Koszt NFZ [PLN]	WDŚ [PLN]	Roczny koszt NFZ [PLN]	Roczny koszt NFZ i pacjenta [PLN]
Jardiance (empagliflozyna) 10 mg, 28 tabl.							
Cena z Obwieszczenia MZ (9-10.23)	170,38	170,38	166,26	116,38	54,00	1 518,14	2 222,55
Cena z aktualnego Obwieszczenia MZ (11-12.23)	172,95	172,95	172,95	121,06	51,89	1 579,18	2 256,07
Forxiga (dapagliflozyna) 10 mg, 30 tabl.							
Cena z Obwieszczenia MZ (9-10.23)	178,14	178,14	178,14	124,70	53,44	1 518,22	2 168,85
Invokana (kanagliflozyna) 100 mg, 30 tabl.							
Cena z Obwieszczenia MZ (9-10.23)	180,97	180,97	178,14	124,70	56,27	1 518,22	2 203,31

Skróty: CZN – cena zbytu netto, CD – cena detaliczna, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, WLF – wysokość limitu finansowania, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów dla porównania produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) z placebo w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
3. obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:

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

Analizę przeprowadzono w dożywotnym (do 100 lat) horyzoncie czasowym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie produktu leczniczego Jardiance w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (190 380 PLN/QALY).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie produktu leczniczego Jardiance w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (190 380 PLN/QALY).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu (190 380 PLN/QALY), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, [redacted]. Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną.

Wyniki analizy wrażliwości [redacted] – dodanie EMPA do standardowego postępowania terapeutycznego jest [redacted] od kontynuacji standardowego postępowania (z PLC) [redacted], w perspektywie NFZ i wspólnej. [redacted]

[redacted]. W obu analizowanych perspektywach w analizie podstawowej oraz w żadnym z testowanych wariantów wartości ICUR nie przekraczają ustawowego progu opłacalności.

W ramach ograniczeń analizy należy wskazać, iż zgodnie z wnioskiem refundacyjnym w analizie wnioskodawcy jako stosowaną dawkę EMPA przyjęto 10 mg raz na dobę (koszt interwencji określono dla dawki 10 mg). Przy tym, skuteczność interwencji względem grupy kontrolnej została oszacowana na podstawie łącznych wyników badania klinicznego EMPA-REG OUTCOME uwzględniającego pacjentów przyjmujących różne dawki empagliflozyny – 10 mg i 25 mg. Wnioskodawca wskazał na brak efektu stosowanej dawki, przy czym w ramach przedłożonej analizy nie przedstawiono uzasadnienia opartego o dodatkowe wyniki kliniczne potwierdzające równoważny efekt terapeutyczny dawek w analizowanej populacji. Nie przedstawiono również odrębnego wariantu oszacowań uwzględniającego wyłącznie efektywność dawki EMPA-10.

Dodatkowo należy zaznaczyć, iż struktura modelu oraz wykorzystane źródła danych nie pozwalała na modelowanie kolejnych linii leczenia, w szczególności modyfikacji (intensyfikacji) leczenia przeciwcukrzycowego w czasie. W modelu nie uwzględniono również np. utraty widzenia i amputacji stanowiących istotne powikłania cukrzycy oraz powikłań związanych z leczeniem, np. infekcji dróg moczowo-płciowych.

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 wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

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

6.2. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.2.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy była *prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.*

Analizowane wskazanie stanowi rozszerzenie względem obecnie refundowanego wskazania dla empagliflozyny w zakresie leczenia cukrzycy tj. cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), z perspektywy pacjenta oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (od 1 stycznia 2024 r. do 31 grudnia 2025 r.).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz „istniejący”

Scenariusz istniejący obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie z którym produkt leczniczy Jardiance (empagliflozyna) jest finansowany ze środków publicznych wyłącznie w części

wnioskowanego zakresu wskazań refundacyjnych, tj. w subpopulacji pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Zgodnie ze stanem aktualnym, wszyscy chorzy z populacji docelowej nie spełniający obecnych kryteriów refundacyjnych floczyn otrzymują standardowe leczenie przeciwcukrzycowe (STD) obejmujące najczęściej stosowanie jednego lub kilku doustnych leków przeciwcukrzycowych (OAD), w skojarzeniu z insuliną lub przed włączeniem insuliny.

Scenariusz „nowy”

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o rozszerzeniu 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 floczyn, tj. chorych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą (HbA1c $\geq 7\%$) stosujących tylko jeden lek przeciwcukrzycowy lub co najmniej 2 leki z HbA1c w zakresie $\geq 7\%$ do $< 7,5\%$. Ze względu na spodziewany wspólny proces negocjacyjny o rozszerzenie wskazań dla wszystkich inhibitorów SGLT2 (podobnie jak miało to miejsce w przypadku obecnego wskazania refundacyjnego), w wariantcie podstawowym analizy przyjęto, że w scenariuszu nowym decyzja o objęciu refundacją w poszerzonej populacji pacjentów z T2DM nastąpi jednocześnie dla produktów Jardiance (empagliflozyna), Forxiga (dapagliflozyna) i Invokana (kanagliflozyna). W ramach analizy wrażliwości testowano wariant z założeniem rozszerzenia wskazań wyłącznie dla wnioskowanej technologii (Jardiance).

6.2.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią pacjenci z cukrzycą typu 2 stosujący co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą (HbA1c $\geq 7\%$) 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: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

Wnioskodawca w celu oszacowania populacji docelowej wyznaczył liczbę chorych na cukrzycę typu 2, leczonych farmakologicznie w Polsce, a następnie kolejno:

- otrzymujących leczenie przeciwcukrzycowymi lekami doustnymi w monoterapii oraz jako leczenie skojarzone;
- spełniających kryterium braku uszkodzenia nerek;
- z niewystarczającą kontrolą glikemii, zależnie od przyjętego progu HbA1c;
- z wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym.

Liczbę pacjentów stosujących farmakoterapię zaczerpnięto z raportu NFZ z 2019 r. dot. cukrzyce²³, a następnie dane te ekstrapolowano zgodnie z trendem liniowym na lata obejmujące horyzont analizy. Liczbę pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących farmakoterapię wnioskodawca oszacował na poziomie 3,29 mln w I oraz 3,40 mln pacjentów w II roku refundacji.

W analizie założono, że pacjenci stosujący insulinę w monoterapii są to chorzy na cukrzycę typu 1, a odsetek pacjentów stosujących insulinę w monoterapii przyjęto na podstawie raportu NFZ z 2019 r. na poziomie 11,15%. Oszacowaną populację pacjentów pomniejszono o ww. odsetek.

Następnie wnioskodawca wykluczył pacjentów przyjmujących DAPA z powodu przewlekłej choroby nerek. Oszacowania wnioskodawcy wskazują, że pacjenci z PChN (eGFR < 30 ml/min wśród chorych na cukrzycę) wyniosą 6,1% (iloczyn odsetka pacjentów z GFR < 60 ml/min – 11,9%; Raport NFZ z 2019 r. oraz udział osób z GFR < 30 ml/min spośród pacjentów z cukrzycą typu 2 z GFR < 60 ml/min – 51,2%; Stengel 2019).

²³ https://ezdrowie.gov.pl/pobierz/nfz_o_zdrowiu_cukrzyca (data dostępu 07.11.2023 r.)

Odsetek pacjentów leczonych 1 lekiem doustnym lub co najmniej 2 lekami doustnymi lub insuliną przyjęto zgodnie z raportem NFZ z 2019 r., na poziomie odpowiednio 60,6%, 24,2% oraz 15,2%.

Z uwagi na fakt, iż lek Jardiance jest już refundowany w populacji pacjentów cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, z kolei wskazanie uwzględnione w analizach wnioskodawcy dotyczy chorych z cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, wnioskodawca oszacował odsetek chorych z HbA1c $\geq 7\%$ i $\geq 7,5\%$, a następnie w podgrupie chorych otrzymujących:

- leczenie 1 lekiem przeciwcukrzycowym uwzględniono wszystkich chorych z HbA1c $\geq 7\%$ (poszerzone wskazania);
- leczenie co najmniej 2 lekami przeciwcukrzycowymi (≥ 2 OADs lub INS + OAD/OADs), od chorych z HbA1c $\geq 7\%$ odjęto chorych z HbA1c $\geq 7,5\%$.

W tym celu posłużono się danymi z publikacji Witek 2012 na temat odsetka pacjentów z HbA1c $\geq 7\%$ (47,9%), natomiast udział chorych z HbA1c w zakresie od ≥ 7 do $< 7,5\%$ oszacowano na poziomie 14,0% (Witek 2012). Ostatecznie odsetek osób z HbA1c zgodnym z obecnymi wskazaniami refundacyjnymi flozyn ($\geq 7,5\%$) oszacowano na poziomie 33,9% (47,9%-14,0%).

Ostatnim etapem było oszacowanie odsetka pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. W tym celu wnioskodawca przyjął uproszczone założenie polegające na przyjęciu odsetka pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w populacji chorych z niekontrolowaną cukrzycą niezależnie od przyjmowanej terapii, na poziomie odsetka wykorzystanego na potrzeby opracowania analiz dla leku Ozempic (semaglutyd, BIP AOTMiT 56/2019²⁴), oszacowanego w oparciu o publikację Witek 2012 w populacji wszystkich chorych z cukrzycą typu 2 (tj. 52,3%).

W poniższej tabeli podsumowano etapy oszacowań oraz ich wyniki w populacji docelowej w podziale na subpopulacje oraz łącznie.

Tabela 44. Oszacowania liczebności populacji z wniosku

Parametr	I rok	II rok	Źródło
Liczba pacjentów z cukrzycą stosujących farmakoterapię	3 292 705	3 404 858	Raport danych NFZ dot. cukrzycy z 2019 r.
Chorzy z cukrzycą typu 2 (odjęto chorych leczonych samą insuliną - założono, że odpowiadają cukrzycy typu 1), %	88,85%		Raport danych NFZ dot. cukrzycy z 2019 r.
Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących farmakoterapię	2 925 569	3 025 217	Iloczyn powyższych
Odsetek chorych z eGFR ≥ 30 ml/min	93,9%		Oszacowania własne wnioskodawcy na podstawie Raportu NFZ z 2019 r. oraz publikacji Stengel 2019
Liczba chorych na T2DM stosujących farmakoterapię, z eGFR > 30 ml/min	2 747 449	2 841 030	Iloczyn powyższych

Skróty: AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, DAPA – dapagliflozyna, HTA – ocena technologii medycznych, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

Tabela 45. Oszacowania liczebności populacji z wniosku

Parametr	I rok		II rok		Źródło		
Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących farmakoterapię	2 747 449		2 841 030		Oszacowanie własne wnioskodawcy		
Parametr	OAD		OADS		INS	Źródło	
	I rok	II rok	I rok	II rok			I rok
% chorych leczonych 1 OAD/2 OADs/3 OADs/INS	60,6%		24,2%		15,2%		Raport danych NFZ dot. cukrzycy

²⁴https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/056/AW/56_%20aw_ot.%204330.9.2019_ozempic_awb_30.04.2019.pdf (data dostępu 07.11.2023 r.)

Parametr	I rok		II rok		Źródło		
Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących farmakoterapię	2 747 449		2 841 030		Oszacowanie własne wnioskodawcy		
Parametr	OAD		OADS		INS		Źródło
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	
% chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemią (HbA1c > 7%)	47,9%		47,9%		47,9%		Dane z publikacji Witek 2012
Liczba chorych z HbA1c ≥7%	797 513	824 677	318 479	329 327	200 036	206 850	Iloczyn dwóch powyższych
% chorych z HbA1c ≥7,5%	na	na	33,9%		33,9%		Oszacowania w oparciu o dane z publikacji Witek 2012
Liczba chorych z HbA1c ≥7,5%, spośród stosujących ≥2 leki	-	-	225 395	233 072	141 571	146 393	Iloczyn dwóch powyższych
% chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	52,3%		52,3%		52,3%		Analiza dla leku Ozempic (BIP AOTMiT 56/2019)
Liczebność populacji z wniosku	416 701	430 894	166 405	172 073	104 519	108 079	Iloczyn wszystkich odsetków oraz liczby dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących farmakoterapię
Liczba chorych na T2DM z HbA1c ≥7,5% stosujących co najmniej 2 leki przeciwcukrzycowe, z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	-	-	117 769	121 780	73 971	76 490	Iloczyn pacjentów chorych z HbA1c ≥7,5%, spośród stosujących ≥2 leki i odsetka chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym
Liczba chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (≥1 lek i HbA1C ≥7%)	416 701	430 894	166 405	172 073	104 519	108 079	Różnica dwóch powyższych
Parametr	I rok		II rok		Źródło		
Liczebność populacji z wniosku	495 885		512 775		Suma liczby pacjentów z poszczególnych subpopulacji		

Skróty: AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, DAPA – dapagliflozyna, INS – insulina, HbA1c – hemoglobina glikowana (ang. glycated hemoglobin), NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, OADs - doustne leki przeciwcukrzycowe/ hipoglikemizujące (ang. oral antidiabetic drugs)

Szczegółowy opis oszacowań populacji docelowej przeprowadzonych przez wnioskodawcę, znajduje się na str. 19-28 analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

Udziały w rynku

W celu prognozy liczby pacjentów otrzymujących inhibitory SGLT2 wnioskodawca przeprowadził ekstrapolację historycznych danych refundacyjnych publikowanych przez DGL NFZ (za okres listopad 2019 – kwiecień 2022, tj. okres, w którym floszyny były refundowane jedynie we wskazaniu cukrzyca typu 2), a następnie miesięczną liczbę opakowań każdego z produktów (Jardiance, Forxiga, Invokana) przeliczono na miesięczne terapie przyjmując, że 1 opakowanie leku Jardiance odpowiada 28 dniom leczenia, a 1 opakowanie leków Forxiga i Invokana odpowiada 30 dniom leczenia.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy udziały poszczególnych leków w rynku floszyn wynosiły w 2022 r. (przed rozszerzeniem wskazań refundacyjnych floszyn o leczenie HF i PChN): 60% empagliflozyna, 30% dapagliflozyna, 10% kanagliflozyna. Z uwagi na fakt, iż zaobserwowano stałość w udziałach floszyn na rynku, powyższe wartości zostały zaimplementowane w modelu wnioskodawcy w scenariuszu istniejącym i nowym.

Wnioskodawca w analizach założył, iż wszystkie 3 floszyny uzyskają refundację w analizowanym wskazaniu. W celu oszacowania udziału inhibitorów SGLT2 na rynku leków przeciwcukrzycowych w pierwszych dwóch latach refundacji wykorzystano dane NFZ oraz oszacowania epidemiologiczne liczebności populacji spełniającej pierwotne wskazania refundacyjne. Oszacowany udział wyniósł 27% w I oraz 45% w II roku refundacji.

W poniższej tabeli podsumowano etapy oszacowań oraz wyniki liczebności populacji, stosującej lek Jardiance w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji.

Tabela 46. Oszacowania populacji docelowej (stosującej lek Jardiance przy założeniu pozytywnej decyzji o refundacji)

Parametr	I rok	II rok	Źródło
Liczebność populacji z wniosku	495 885	512 775	Suma liczby pacjentów z poszczególnych subpopulacji
Udział flozyn na rynku leków przeciwcukrzycowych	27%	45%	Oszacowania własne wnioskodawcy na podstawie danych NFZ i danych epidemiologicznych
Udział empagliflozyny na rynku inhibitorów SGLT2	60%		Oszacowania własne wnioskodawcy na podstawie udziału flozyn po rozszerzeniu wskazania refundacyjnego w cukrzycy typu 2.
Liczebność populacji docelowej (uwzględniającej rozszerzenie wskazania)	79 851	137 989	lloczyn powyższych

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, SGLT-2 – kotransporter glukozy-sodowy 2 (ang. sodium-glucose linked transporter 2)

W poniższej tabeli zaprezentowano prognozowaną strukturę rynku inhibitorów SGLT2 w scenariuszu istniejącym i nowym w wariancie podstawowym uwzględniającym jedynie nowe wskazanie.

Tabela 47. Prognozowana struktura rynku w scenariuszu istniejącym i nowym w wariancie podstawowym

Schemat leczenia	Nowe wskazanie refundacyjne		Populacja łączna (obecnie refundowane wskazanie w zakresie T2DM oraz nowe wskazanie)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
EMPA + STD	0	0	89 072	103 788
DAPA + STD	0	0	44 447	51 791
CANA + STD	0	0	14 743	17 179
Flozyna + STD – łącznie	0	0	148 262	172 758
STD	495 885	512 775	539 362	538 288
RAZEM	495 885	512 775	687 625	711 046
Scenariusz nowy				
EMPA + STD	79 851	137 989	168 923	241 777
DAPA + STD	39 846	68 857	84 294	120 648
CANA + STD	13 217	22 840	27 961	40 020
Flozyna + STD – łącznie	132 915	229 687	281 177	402 445
STD	362 970*	283 088*	406 447	308 601
RAZEM	495 885*	512 775*	687 625	711 046

Skróty: CANA – kanagliflozyna, DAPA – dapagliflozyna, EMPA – empagliflozyna, STD – standardowe leczenie cukrzycy, T2DM – cukrzyca typu 2 (ang. Type 2 Diabetes Mellitus)

*wartości uzupełnione w oparciu o dane z modelu

Leki uwzględnione w terapii standardowej

Wnioskodawca założył, że w wariancie podstawowym struktura zużycia leków będzie kształtować się analogicznie jak w raporcie NFZ z 2019 r. („NFZ o zdrowiu. Cukrzyca”). *Odsetki pacjentów stosujących poszczególne grupy leków wyznaczono w oparciu o dane dotyczące najczęstszych kombinacji wykupionych substancji czynnych, stosowanych w leczeniu cukrzycy, przez dorosłych pacjentów.* Przyjęto upraszczająco,

że stosowanie insuliny w monoterapii dotyczy pacjentów z cukrzycą typu 1. Szczegółowe odsetki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48. Struktura zużycia standardowych leków przeciwcukrzycowych

Terapia	Odsetek pacjentów stosujących
Metformina	90,0%
Pochodna sulfonilomocznika	37,2%
Akarboza	1,7%
Insulina	15,2%

Grupa limitowa i poziom odpłatności



Koszty

W analizie uwzględniono koszty leków przeciwcukrzycowych (inhibitory SGLT2 i STD) oraz koszty leczenia powikłań cukrzycy.

- Koszty empagliflozyny

Dawkowanie leku przyjęto zgodnie z ChPL Jardiance (tj. 10 mg na dobę). Zgodnie z danymi wnioskodawcy cena detaliczna opakowania leku Jardiance wyniesie 170,38 PLN, natomiast koszt jednego opakowania dla pacjenta wyniesie 116,38 PLN.

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 49. Koszt 1 opakowania leku Jardiance z perspektywy NFZ i perspektywy pacjenta – na podstawie Obwieszczenia MZ na dzień 1 września 2023 r.

Produkt leczniczy	Wariant	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	WDŚ [PLN]	Koszt dla NFZ
Jardiance, 28 tabl. a 10 mg	Bez RSS	136,10	146,99	154,34	170,38	166,26	54,00	116,38
	Z RSS							

Skróty: CD – cena detaliczna, CHB – cena hurtowa brutto, CZN – cena zbytu netto, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, RSS – instrument podziału ryzyka, UCZ – urzędowa cena zbytu, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, WLF – wysokość limitu finansowania

W poniższej tabeli zaprezentowano dodatkowo koszt dzienny i roczny z perspektywy płatnika i wspólnej zastosowania empagliflozyny w wariantach z i bez RSS.

Tabela 50. Koszty dzienne i roczne zastosowania empagliflozyny w wariantach z i bez RSS z perspektywy wspólnej i NFZ

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS
Koszt dzienny	5,02		6,09	
Koszt roczny	1 831,91		2 222,55	

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, RSS – instrument podziału ryzyka

- Koszty pozostałych flozyn

Z uwagi na fakt, iż leki Forxiga oraz Invokana zostały usunięte z obwieszczenia na dzień 1 listopada 2023 r. wnioskodawca w celu uwzględnienia kosztów leków Forxiga i Invokana posłużył się danymi z obwieszczenia MZ na dzień 1 września 2023 r. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 51. Koszt 1 opakowania leku Forxiga i Invokana z perspektywy NFZ i perspektywy pacjenta na podstawie obwieszczenia z dnia 30 sierpnia 2023 r.

Wariant	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	WDŚ [PLN]	Koszt dla NFZ
DAPA	142,50	153,90	161,60	178,14	178,14	53,44	124,70

Wariant	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	WDŚ [PLN]	Koszt dla NFZ
KANA	145,00	156,60	164,43	180,97	178,14	56,27	124,70

Skróty: CD – cena detaliczna, CHB – cena hurtowa brutto, CZN – cena zbytu netto, DAPA – dapagliflozyna, KANA – kanagliflozyna, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, RSS – instrument podziału ryzyka, UCZ – urzędowa cena zbytu, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, WLF – wysokość limitu finansowania

W poniższej tabeli zaprezentowano dodatkowo koszt dzienny i roczny z perspektywy płatnika i wspólnej zastosowania dapagliflozyny i kanagliflozyny.

Tabela 52. Koszty dzienne i roczne zastosowania DAPA i KANA z perspektywy wspólnej i NFZ

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	DAPA	KANA	DAPA	KANA
Koszt dzienny	4,95	4,99	5,94	6,03
Koszt roczny	1 808,04	1 823,39	2 168,85	2 203,31

Skróty: DAPA – dapagliflozyna, KANA – kanagliflozyna, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, RSS – instrument podziału ryzyka

- Koszty standardowej terapii

Ceny jednostkowe leków przyjęto w oparciu o dane DGL za I półrocze 2023 r. Przyjęto, że dzienne dawki substancji czynnych odpowiadają DDD. W poniższej tabeli zaprezentowano koszty dzienne i roczne poszczególnych terapii z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Tabela 53. Koszty dzienne i roczne zastosowania DAPA i KANA z perspektywy wspólnej i NFZ

Substancja czynna	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Koszt dzienny	Koszt roczny	Koszt dzienny	Koszt roczny
Metformina	0,49	179,97	0,62	227,90
Pochodna sulfonilomocznika	0,13	47,73	0,17	60,94
Akarboza	0,03	10,08	0,03	12,57
Insulina	0,44	159,51	0,48	175,18
Łącznie	1,09	397,29	1,30	476,59

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

- Pozostałe koszty

Wnioskodawca dodatkowo uwzględnił w analizie roczne oszczędności związane z wprowadzeniem do refundacji EMPA i jednoczesnego zmniejszenia zużycia innych leków (w tym opóźnienia wprowadzenia insuliny). Przeprowadzone oszacowania wnioskodawcy oparł o dane z badania EMPA-REG OUTCOME.

Roczne oszczędności kosztów leczenia standardowego oszacowane przez wnioskodawcę wynoszą: 138,60 zł z perspektywy wspólnej oraz 109,43 zł z perspektywy płatnika publicznego. Oszczędności te naliczono w scenariuszu nowym u pacjentów stosujących inhibitory SGLT2 (odejmując od wydatków całkowitych scenariusza nowego). Szczegółowe informacje w zakresie przeprowadzonych oszacowań zawiera AWB wnioskodawcy na str. 39-42.

Dodatkowo w ramach AWB uwzględniono również roczne oszczędności wynikające ze zmniejszenia kosztów powikłań cukrzycy po wprowadzeniu EMPA. Przeprowadzone oszacowania wnioskodawcy oparł o dane z badania EMPA-REG OUTCOME.

Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy roczne oszczędności uzyskiwane w wyniku wprowadzenia leczenia EMPA u jednego chorego wyniosą 158,33 PLN z perspektywy wspólnej oraz 158,15 PLN z perspektywy NFZ.

Szczegółowe informacje w zakresie przeprowadzonych oszacowań zawarto w AWB wnioskodawcy na str. 42-43.

Inne

W wariantcie podstawowym uwzględniono obecność inhibitorów SGLT2, a także leków w ramach terapii standardowej w wykazie leków przysługujących bezpłatnie świadczeniobiorcom po ukończeniu 65 r.ż.

6.3. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min. – maks.)	II rok (min. – maks.)
Pacjenci, u których analizowana technologia może być zastosowana	ok. 2,1 mln (oszacowanie na 2023 r.)	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	115 085	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	79 851 (71 866 – 87 836)	137 989 (124 190 – 151 775)

Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy pozytywna decyzja o rozszerzeniu refundacji dla empagliflozyny, będzie wiązała się ze wzrostem wydatków płatnika o ok. 125 mln PLN w I i ok. 216 mln PLN w II roku refundacji w wariantcie bez RSS [redacted] w wariantcie z RSS. Z perspektywy wspólnej rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla empagliflozyny będzie związane ze wzrostem wydatków o ok. 154 mln PLN w I oraz o ok. 266 mln PLN w wariantcie bez RSS [redacted]. Należy zwrócić uwagę, iż z powodu braku informacji o RSS dla leków Forxiga oraz Invokana w ramach oszacowań AWB dla ww. dwóch flozyn przyjęto cenę z obwieszczenia MZ na dzień 1 września 2023 r, zarówno w wariantcie z jak i bez RSS.

Szczegółowe oszacowania zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategorie kosztów	Perspektywa NFZ [mln PLN]		Perspektywa wspólna [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Bez RSS				
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku [#]	206,45	258,41	252,02	315,08
Koszty pozostałe [^]	297,48	292,94	358,52	353,35
Koszty sumaryczne	503,93	551,36	610,54	668,43
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku [#]	331,36	474,27	405,79	580,80
Koszty pozostałe [^]	379,42	434,55	458,30	525,79
Koszty sumaryczne	710,79	908,82	864,09	1 106,58
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku [#]	124,91	215,86	153,76	265,71
Koszty pozostałe [^]	81,94	141,61	99,79	172,44
Koszty sumaryczne	206,86	357,47	253,55	438,15
Z RSS				
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku [#]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe [^]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku [#]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategorie kosztów	Perspektywa NFZ [mln PLN]		Perspektywa wspólna [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty pozostałe* [^]				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku [#]				
Koszty pozostałe* [^]				
Koszty sumaryczne				

*koszty pozostałe obejmują koszty dapagliflozyny, kanagliflozyny, terapii standardowej, oszczędności wynikających z brakiem konieczności zastosowania INS oraz z brakiem występowania pow. kł. cukrzycy

[^] dane zaczerpnięte z modelu wnioskodawcy

[#] przedstawione koszty obejmują jedynie koszty leczenia samej EMPA (nie EMPA+STD)

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, RSS – instrument podziału ryzyka

6.4. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 56. 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?	?	Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych NFZ, a także innych źródeł takich jak raporty HTA dla DAPA w innych wskazaniach, publikacja Witek 2012, jak również AWA Ozempic (BIP AOTMIT: 56/2019). Należy w tym miejscu zaznaczyć, iż z uwagi na złożoność wskazania refundacyjnego, oszacowanie populacji docelowej wymagało zastosowania szeregu założeń opartych o różne źródła, co stanowi ograniczenie analizy i skutkuje niepewnością związaną z wielkością oszacowanej populacji pacjentów.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, zakładając rozpoczęcie refundacji od 2024 roku.
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/?	Założenia dotyczące finansowania leków były aktualne na dzień złożenia wniosku. Niemniej należy zaznaczyć, iż w czasie procedowania wniosku lek Forxiga oraz Invokana zostały usunięte z listy refundacyjnej we wszystkich wskazaniach (obwieszczenie na dzień 1 listopada 2023 r.). Z tego względu w celu uwzględnienia cen leków Forxiga i Invokana wnioskodawca posłużył się danymi zawartymi w obwieszczeniu na dzień 1 września 2023 r. Agencja uznaje podejście wnioskodawcy za zasadne, z uwagi na fakt, iż wg informacji przedłożonej przez MZ, dapagliflozyna (produkt Forxiga) oraz kanagliflozyna (produkt Invokana) <i>będą mogły zostać ponownie objęte refundacją, gdy podmioty odpowiedzialne złożą wnioski spełniające wymogi ustawy o refundacji o czym zostały poinformowane przez Ministra Zdrowia. Trwające obecnie postępowania refundacyjne wobec leków Forxiga i Invokana, zainicjowane na skutek przedłożenia wniosków o których mowa powyżej, są aktualnie na zaawansowanym etapie procedowania.</i>
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca założył, iż odsetek populacji pacjentów zgodnych ze wskazaniem z wniosku przyjmujących leki z grupy SGLT-2 w I roku refundacji wyniesie 27%, a w II roku 50%. Wnioskodawca w analizę podstawowej przyjął założenie, iż wszystkie flozyny zostaną objęte refundacją w analizowanym wskazaniu, a udział poszczególnych leków w rynku został przyjęty na podstawie danych sprzedażowych w leczeniu cukrzycy. Z uwagi na fakt, iż flozyny są lekami szeroko stosowanymi w praktyce klinicznej, przyjęty przez wnioskodawcę odsetek in. bitorów SGLT2 na rynku leków przeciwcukrzycowych wydaje się

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		być niedoszacowany. Szczegółowy komentarz Agencji w tym zakresie przedstawiono w rozdziale 3.6 niniejszej AWA.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	Wnioskodawca jako technologię opcjonalną dla produktu Jardiance w skojarzeniu z terapią standardową przyjął terapię standardową oraz lek Forxiga i Invokana. Szczegóły argumentacji wnioskodawcy oraz komentarz Agencji w tym zakresie przedstawiono w rozdziale 3.6 niniejszej AWA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Produkt leczniczy Jardiance nie jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu, na podstawie dostępnych danych oraz z uwagi na złożoność wnioskowanego wskazania nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji zadeklarowana roczna wiekość dostaw przedstawiona we wniosku refundacyjnym jest niewystarczająca do pokrycia zapotrzebowania na liczbę opakowań leku dla oszacowanej wiekości populacji docelowej w analizowanym horyzoncie.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Komentarz do przyjętego poziomu odpłatności znajduje się w rozdziale 3.1.2 AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia dla włączenia leku do grupy limitowej dla technologii wnioskowanej znajduje się w rozdziale 3.1.2.2 AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała m.in. analizę scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem alternatywnych odsetków udziałów rynkowych inhibitorów SGLT2, a także deterministyczną analizę wrażliwości.

Skróty: AWA – Analiza Weryfikacyjna Agencji, DAPA – dapagliflozyna, HTA – ocena technologii medycznych, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, SGLT-2 – kotransporter glukozy-sodowy 2 (ang. sodium-glucose linked transporter 2)

6.4.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (BIA Wnioskodawcy, rozdz. 10)

- *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. Należy jednak podkreślić, że przyjęte oszacowanie populacji docelowej zostało wcześniej zaakceptowane w ramach oceny wniosku refundacyjnego dla produktu Forxiga w analogicznym wskazaniu (AWA Forxiga 2020), a przyjęcie w obu analizach (dla leków Forxiga i Jardiance) spójnych oszacowań liczebności populacji umożliwi lepsze porównanie prognoz wydatków dla obu fazy.*

Komentarz Agencji

W celu oszacowania populacji docelowej wnioskodawca posłużył się danymi, ze źródeł, które z uwagi na odległą datę odjęcia danych mogą nie odpowiadać obecnej praktyce klinicznej (m.in. raport NFZ 2019 r., publikacja Witek 2012 r., AWA Ozempic 2019). Powyższe może wpływać na niepewność oszacowań wielkości populacji docelowej.

Co więcej ankietowani przez Agencję eksperci (dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii, prof. dr hab. n. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz – Past Prezes Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego) wskazali, iż populacja pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją wyniesie ok. 0,3 mln pacjentów. Z tego względu istnieje ryzyko, iż oszacowana przez wnioskodawcę wielkość populacji docelowej może być niedoszacowana. Niemniej należy wskazać, iż wielkość populacji docelowej oraz poszczególne odsetki wykorzystane do oszacowań populacji docelowej były testowane w ramach analizy wrażliwości.

Co więcej zgodnie z treścią wytycznych PTD 2023, jak również w opinii eksperta prof. Mariusza Dąbrowskiego wskazano, iż propozycja definicji niekontrolowanej cukrzycy powinna obejmować następujące subpopulacje:

- *Krótkotrwała cukrzyca typu 2 (do 5 lat od diagnozy): HbA1c >6,5% przy terapii ≥1 lekiem,*
- *Cukrzyca typu 2 trwająca >5 lat od diagnozy: HbA1c >7,0% przy terapii ≥1 lekiem.*

W ramach oszacowań liczebności populacji AWB jako punkt odcięcia populacji przyjęto HbA1C na poziomie ≥7,0%. W związku z powyższym obecna treść wnioskowanego wskazania (bez sprecyzowanego poziomu HbA1C) może potencjalnie obejmować również wybranych pacjentów z poziomem HbA1C >6,5%, a więc populację szerszą niż w założeniach AWB. Z tego względu w przypadku obecnej formy wskazania refundacyjnego (i braku odcięcia poziomu HbA1C) liczba pacjentów oszacowana w ramach AWB, może być większa niż wskazano w oszacowaniach.

- *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 ≥8 % oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym”, zakładając, że w nowych (rozszerzonych) wskazaniach flozyny osiągnąć taki sam % 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 przyjęte za najbardziej racjonalne w świetle braku dostępności innych wiarygodnych prognoz rynkowych.*

Komentarz Agencji

W ostatnich latach zastosowanie flozyn wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 rośnie, co jest związane m.in. z coraz wyższym pozycjonowaniem na wcześniejszych liniach leczenia w wytycznych klinicznych. Wnioskodawca oparł odsetek zastosowania inhibitorów SGLT2 wśród leków przeciwcukrzycowych na podstawie danych z 2019 r. Z uwagi na powyższe przyjęte przez wnioskodawcę odsetki zdaniem analityków Agencji mogą być niedoszacowane i nie odpowiadać obecnej sytuacji na rynku. [REDACTED]

Z uwagi na ryzyko niedoszacowania udziału iSGLT2 na rynku analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne z zastosowaniem modelu wnioskodawcy i danych z AWA Forxiga. Szczegóły zawarto w rozdz. 6.4.3 niniejszej AWA.

- *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).*

Komentarz Agencji

Z uwagi na fakt, iż w trakcie procedowania wniosku w Agencji procedowane są również leki Forxiga i Invokana [REDACTED]

Komentarz analityków Agencji:

- W ramach oszacowań wpływu na budżet wnioskodawca na etapie oszacowań populacji docelowej wykluczył pacjentów, którzy przyjmują EMPA z powodu przewlekłej niewydolności nerek. Należy jednak zaznaczyć, iż stany chorobowe jakimi są cukrzyca, niewydolność serca oraz przewlekła choroba nerek przenikają się wzajemnie, w związku z powyższym, przyjęte przez wnioskodawcę założenie może być obciążone niepewnością.
- Dodatkowym ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca dawkowania EMPA. W ramach AWB wnioskodawca przyjął dawkowanie EMPA zgodnie z podstawowym dawkowaniem ChPL tj. 10 mg na dobę. Niemniej zgodnie z ChPL Jardiance istnieje możliwość zwiększenia dawki do 25 mg na dobę. Co więcej zgodnie z informacjami na stronie WHO, DDD dla empagliflozyny wynosi 17,5 mg. Biorąc pod uwagę powyższe, istnieje ryzyko, iż część pacjentów będzie przyjmowała wyższą dawkę niż założono to w AWB,

²⁵ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8204-105-2023-zlc> (data dostępu 15.11.2023 r.)

a co za tym idzie oszacowane przez wnioskodawcę koszty związane z zastosowaniem leku, mogą być zaniżone.

6.4.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała:

- alternatywne wartości udziałów rynkowych inhibitorów SGLT2 ($\pm 10\%$ przyjęte w scenariuszach min-max);
- alternatywna cena zbytu netto leku ($\pm 5\%$);
- brak refundacji innych flozyn w analizowanym wskazaniu;
- alternatywny odsetek pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym;
- alternatywna struktura standardowej farmakoterapii cukrzycy (na podstawie badania EMBA-REG-OUT);
- brak uwzględnienia oszczędności związanych z niższym zużyciem STD po zastosowaniu flozyn;
- brak uwzględnienia oszczędności związanych z redukcją kosztów powikłań cukrzycy po zastosowaniu flozyn;
- alternatywne udziały poszczególnych leków w rynku flozyn w rozszerzonych wskazaniach;
- [redacted];
- brak uwzględnienia obecności flozyn i STD w wykazie leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów 65+.

Wnioskodawca przeprowadził oszacowania zarówno z perspektywy wspólnej, jak i z perspektywy płatnika, a także w wariantach z i bez RSS.

Wariant analizy zakładający niższe wartości udziałów rynkowych inhibitorów SGLT2 (wariant minimalny) skutkuje obniżeniem wydatków inkrementalnych [redacted] w każdym roku refundacji, w wariantach z i bez RSS, zarówno z perspektywy NFZ, jak i z perspektywy płatnika.

Z kolei wariant zakładający wyższe wartości udziałów rynkowych inhibitorów SGLT2 o 10% (wariant maksymalny) skutkuje wzrostem wydatków inkrementalnych [redacted] w każdym roku refundacji, w wariantach z i bez RSS, zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej.

Wariant, który najbardziej wpływa na wzrost wydatków to wariant nieuwzględniający oszczędności związanych z redukcją kosztów powikłań, wówczas z perspektywy płatnika koszty inkrementalne zwiększą się ok. 10% w I i II roku refundacji w wariantach z i bez RSS [redacted]. Z kolei z perspektywy wspólnej ww. wariant skutkuje zwiększeniem wydatków o ok. 8% w I i II roku refundacji w wariantach z i bez RSS [redacted].

Wariant skutkujący najwyższym obniżeniem kosztów inkrementalnych z perspektywy NFZ to wariant nieuwzględniający flozyn i STD w wykazie 65+, wówczas koszty płatnika maleją [redacted] w I i II roku refundacji w wariantach z i bez RSS oraz [redacted].

Z perspektywy wspólnej w wariantach z i bez RSS wariant skutkujący największym obniżeniem kosztów inkrementalnych to wariant zakładający obniżenie CZN leku Jardiance o 5%, wówczas koszty inkrementalne maleją o ok. 3% w I i II roku refundacji. Z kolei w wariantach z i bez RSS, wariant skutkujący największym obniżeniem kosztów inkrementalnych to wariant zakładający [redacted].

Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 57 Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej w wariantach z i bez RSS

Kategoria kosztów [mln PLN]	Wydatki inkrementalne							
	Perspektywa NFZ [mln PLN]				Perspektywa wspólna [mln PLN]			
	I rok	% zmiany	II rok	% zmiany	I rok	% zmiany	II rok	% zmiany
bez RSS								
Analiza podstawowa	206,86	-	357,47	-	253,55	-	438,15	-
Scenariusz minimalny	186,17	-10%	321,72	-10%	228,19	-10%	394,34	-10%
Scenariusz maksymalny	227,54	+10%	393,21	+10%	278,90	+10%	481,97	+10%

Kategoria kosztów [mln PLN]		Wydatki inkrementalne							
		Perspektywa NFZ [mln PLN]				Perspektywa wspólna [mln PLN]			
		I rok	% zmiany	II rok	% zmiany	I rok	% zmiany	II rok	% zmiany
CZN Jardiance	+5%	210,44	2%	363,66	2%	261,59	3%	452,05	3%
	-5%	201,82	-2%	348,76	-2%	245,51	-3%	424,26	-3%
Brak jednoczesnej refundacji fioletyn w ocenianym wskazaniu		207,92	1%	359,31	1%	255,94	1%	442,29	1%
Odsetek chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	41,0%	206,86	0%	357,47	0%	253,55	0%	438,15	0%
	63,5%	206,86	0%	357,47	0%	253,55	0%	438,15	0%
Struktura STD na podstawie badania EMPA-REG		206,86	0%	357,47	0%	253,55	0%	438,15	0%
Brak uwzględnienia oszczędności w kosztach STD		221,40	7%	382,60	7%	271,97	7%	469,99	7%
Brak uwzględnienia oszczędności w kosztach powikłań		227,88	10%	393,79	10%	274,59	8%	474,52	8%
Alternatywne udziały poszczególnych fioletyn w rozszerzonych wskazaniach [51% (EMPA) / 46% (DAPA) / 3% (CANA)]		206,42	0%	356,70	0%	252,55	0%	436,43	0%
		208,90	1%	361,00	1%	253,79	0%	438,58	0%
Brak uwzględnienia obecności fioletyn i STD w wykazie 65+		166,22	-20%	287,24	-20%	253,55	0%	438,15	0%
Z RSS									
Analiza podstawowa									
Scenariusz minimalny									
Scenariusz maksymalny									
CZN Jardiance	+5%								
	-5%								
Brak jednoczesnej refundacji fioletyn w ocenianym wskazaniu									
Odsetek chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	41,0%								
	63,5%								
Struktura STD na podstawie badania EMPA-REG									
Brak uwzględnienia oszczędności w kosztach STD									
Brak uwzględnienia oszczędności w kosztach powikłań									
Alternatywne udziały poszczególnych fioletyn w rozszerzonych wskazaniach [51% (EMPA) / 46% (DAPA) / 3% (CANA)]									
Jardiance podstawą limitu w grupie limitowej									

Kategoria kosztów [mln PLN]	Wydatki inkrementalne							
	Perspektywa NFZ [mln PLN]				Perspektywa wspólna [mln PLN]			
	I rok	% zmiany	II rok	% zmiany	I rok	% zmiany	II rok	% zmiany

Skróty: CANA – kanagliflozyna, CZN – cena zbytu netto, DAPA – dapagliflozyna, EMPA – empagliflozyna, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, RSS – instrument podziału ryzyka, STD – standardowa terapia przeciwcukrzycowa

6.4.3. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na niedostępność danych wnioskodawca w modelu nie uwzględnił ceny z RSS dla leków Forxiga oraz Invokana,

W poniższej tabeli zestawiono koszty wnioskowanych leków z uwzględnieniem RSS.

Tabela 58. Zestawienie cen flozyn w wariancie z RSS

Preparat	Cena zbytu netto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit [PLN]	Dopłata NFZ [PLN]	Dopłata świadczeniobiorcy [PLN]
Jardiance 10 mg x 28 tabl.					
Forxiga, tabl. powł., 10 mg					
Invokana, tabl. powł., 100 mg					

Tabela 59. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie z RSS

Kategorie kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant uwzględniający RSS dla Jardiance				
Koszty wnioskowanego leku [#]				
Koszty pozostałe* [^]				
Koszty sumaryczne [mln PLN]				
Wariant uwzględniający RSS dla wszystkich flozyn				
Koszty wnioskowanego leku [#]				
Koszty pozostałe* [^]				
Koszty sumaryczne [mln PLN]				

Kategorie kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Zmiana kosztów sumarycznych w stosunku do oszacowań wnioskodawcy				

*koszty pozostałe obejmują koszty dapagliflozyny, kanagliflozyny, terapii standardowej, oszczędności wynikających z brakiem konieczności zastosowania INS oraz z brakiem występowania pow. kłań cukrzycy

przedstawione koszty obejmują jedynie koszty leczenia samej EMPA (nie EMPA+STD)

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, RSS – instrument podziału ryzyka

Ponadto, przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych wykazała, że istnieje niepewność związana z oszacowaną przez wnioskodawcę wielkością populacji (m.in. z uwagi na wykorzystanie danych z różnych źródeł, a także na odległą datę odcięcia danych). W związku z powyższym analitycy Agencji przeprowadzili wariant oszacowań z uwzględnieniem liczebności populacji wskazanej przez ankietowanych przez Agencję ekspertów. dr hab. Mariusz Dąbrowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii, wskazał, iż liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją wyniesie ok. 325 tys. dr hab. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz – Past Prezes Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego wskazała, liczbę pacjentów na ok. 0,3 mln PLN.

W ramach oszacowań własnych uwzględniono wartość maksymalną wskazaną przez ekspertów, założono taką samą liczbę pacjentów w I i II roku refundacji. Powyższy wariant stanowi wariant maksymalny oszacowań.

Co więcej, zgodnie z założeniami wnioskodawcy wysycenie rynku inhibitorami SGLT2 będzie na poziomie 27% w I roku refundacji oraz 45% w II roku refundacji. Niemniej z uwagi na fakt, iż powyższe odsetki zostały oszacowane z zastosowaniem m.in. danych NFZ za rok 2019, zdaniem analityków Agencji mogą być one niedoszacowane, w szczególności biorąc pod uwagę, iż flozyny stały się powszechnie stosowaną praktyką kliniczną w Polsce. Z tego względu analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne z uwzględnieniem wyższych niż wnioskodawca odsetków udziału inhibitorów SGLT-2 na rynku leków przeciwcukrzycowych.

Przy uwzględnieniu maksymalnej wielkości populacji wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego wzrastają względem wyników analizy podstawowej wnioskodawcy o ok. 185% w I i ok. 82% w II roku refundacji w wariantcie bez RSS, [redacted]. Z kolei z perspektywy wspólnej wydatki inkrementalne zwiększa się o ok. 186% w I i o ok. 82% w II roku refundacji w wariantcie bez RSS [redacted].

Szczegółowe oszacowania zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60. Wyniki dodatkowego wariantu analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej w wariantcie z i bez RSS z uwzględnieniem wyższych odsetków udziałów iSGLT-2 na rynku

Kategoria kosztów [mln PLN]	Wydatki inkrementalne							
	Perspektywa NFZ [mln PLN]				Perspektywa wspólna [mln PLN]			
	I rok	% zmiany	II rok	% zmiany	I rok	% zmiany	II rok	% zmiany
Bez RSS								
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalna liczba pacjentów na podstawie opinii ekspertów	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz z założeniem udziału iSGLT2 jak w AWA Forxiga								

Kategoria kosztów [mln PLN]	Wydatki inkrementalne							
	Perspektywa NFZ [mln PLN]				Perspektywa wspólna [mln PLN]			
	I rok	% zmiany	II rok	% zmiany	I rok	% zmiany	II rok	% zmiany
Z RSS								
Analiza podstawowa								
Maksymalna liczba pacjentów na podstawie opinii ekspertów								
Scenariusz z założeniem udziału iSGLT2 jak w AWA Forxiga								

Skróty: AWA – analiza weryfikacyjna Agencji, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, RSS – instrument podziału ryzyka, SGLT-2 – kotransporter glukozy-sodowy 2 (ang. sodium-glucose linked transporter 2)

6.5. Komentarz Agencji

Celem analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

Analizowane wskazanie stanowi rozszerzenie względem obecnie refundowanego wskazania dla empagliflozyny w zakresie leczenia cukrzycy tj. cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Należy w tym miejscu zaznaczyć, iż lek Jardiance był już oceniany w analizowanym wskazaniu w 2022 r.²⁶, a większość założeń niniejszej analizy jest tożsame z założeniami prezentowanymi w raporcie HTA dla empagliflozyny z 2022 r.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy populacja docelowa wyniesie 79 851 w I oraz 137 989 pacjentów w II roku refundacji. Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Jardiance będzie wiązało się z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego, związanym z rozszerzeniem finansowania empagliflozyny o ok. 125 mln PLN w I roku refundacji oraz ok. 252 mln PLN w II roku refundacji w wariantcie bez RSS [redacted] w wariantcie Z RSS.

Z perspektywy wspólnej decyzja o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych dla leku Jardiance będzie skutkowałą zwiększeniem wydatków o ok. 154 mln w I roku oraz o ok. 266 mln PLN w II roku refundacji w wariantcie bez RSS [redacted] w wariantcie z RSS.

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest niepewność związana z wielkością oszacowanej populacji docelowej. Z uwagi na złożoność wskazania refundacyjnego, w celu oszacowania wielkości populacji docelowej niezbędnym było zastosowanie szeregu założeń, które zostały oparte o różne źródła, co wpływa na wiarygodność przeprowadzonych oszacowań. Ponadto zastosowane źródła (m.in. raport NFZ 2019 r., publikacja Witek 2012 r., AWA Ozempic 2019), z uwagi na odległą datę publikacji, mogą nie odpowiadać rzeczywistej praktyce klinicznej.

Powyższe wątpliwości potwierdzają opinie ankietowanych przez Agencję ekspertów, którzy w wskazali, iż prognozowana wielkość populacji pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją wyniesie ok. 0,3 mln pacjentów. Z tego względu analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne w tym zakresie z uwzględnieniem maksymalnej wartości populacji wskazanej przez ekspertów (tj. 325 tys.). Przy uwzględnieniu ww. wielkość populacji wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego wzrastają

²⁶ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7756-56-2022-zlc> (data dostępu 21.11.2023 r.)

względem wyników analizy podstawowej wnioskodawcy o ok. 185% w I i ok. 82% w II roku refundacji w wariancie bez RSS, [REDACTED] w wariancie z RSS. Z kolei z perspektywy wspólnej wydatki inkrementalne zwiększa się o ok. 186% w I i o ok. 82% w II roku refundacji w wariancie bez RSS [REDACTED].

Co więcej w ramach oszacowań liczebności populacji AWB jako punkt odcięcia populacji przyjęto HbA1C na poziomie $\geq 7,0\%$. W związku z powyższym obecna treść wnioskowanego wskazania (bez sprecyzowanego poziomu HbA1C) może potencjalnie obejmować również wybranych pacjentów z poziomem HbA1C $> 6,5\%$, a więc populację szerszą niż w założeniach AWB. Z tego względu w przypadku obecnej formy wskazania refundacyjnego (i braku odcięcia poziomu HbA1C) liczba pacjentów oszacowana w ramach AWB, może być większa niż wskazano w oszacowaniach. Z uwagi na powyższe wyniki oszacowań wpływu na budżet wnioskodawcy przy założeniu rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla empagliflozyny należy interpretować z ostrożnością.

7. Analiza racjonalizacyjna

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, polegające na

Prognozowana wysokość środków uwolnionych z budżetu w wyniku wprowadzenia zakładanego rozwiązania wynosi

W 2-letnim horyzoncie czasowym, zaproponowane rozwiązanie będzie

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu Jardiance w analizowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.11.2023 r. W ramach wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe: *Jardiance*, *empagliflozin*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 13 rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Jardiance w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów: 13 pozytywnych (w tym 3 pozytywne warunkowo) oraz 2 negatywne (HAS 2019: w rekomendacjach HAS zawarto zarówno pozytywne, jak i negatywne zalecenia).

Rekomendacje pozytywne dotyczyły stosowania empagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2:

- w terapii podwójnej w połączeniu z metforminą (NICE 2016, SMC 2014: gdy SU jest przeciwwskazany lub występuje znaczne ryzyko hipoglikemii; PBAC 2014, HAS 2016);
- w terapii podwójnej z sulfonilomocznikiem (PBAC 2014; HAS 2020);
- w terapii potrójnej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (NICE 2016, ZIN 2014, HAS 2016, HAS 2020; CADTH 2015);
- w terapii potrójnej z metforminą i insuliną (PBAC 2015: z lub bez metforminy, HAS 2016/2020);
- w terapii potrójnej z metforminą i standardowym leczeniem (SMC 2014)
- w skojarzeniu z insuliną z innymi lekami przeciw cukrzycowymi lub bez nich (NICE 2018, SMC 2014);
- w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną, gdy wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii (NICE 2016, G-BA 2016);
- u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (NICE 2018, PTAC 2021, ZIN 2021, CADTH 2016, PTAC 2021).

Rekomendacje negatywne dotyczyły:

- zastosowania EMPA w monoterapii oraz terapii dwulekowej w połączeniu z insuliną (HAS 2020).

Rekomendacje pozytywne warunkowo: CADTH 2015, SMC 2014 dotyczyły głównie warunku obniżenia ceny natomiast PTAC 2021

Podsumowanie informacji zawartych w rekomendacjach refundacyjnych przedstawia tabela poniżej.

Tabela 61. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Jardiance

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2016 / 2018** (Wielka Brytania)	Cukrzyca typu 2	<p>Rekomendacja pozytywna – TA336 (NICE 2015)</p> <p>Empagliflozyna w terapii podwójnej w połączeniu z metforminą jest zalecana jako opcja leczenia cukrzycy typu 2, tylko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sulfonilomocznik jest przeciwwskazany lub nie jest tolerowany lub • dana osoba jest narażona na znaczne ryzyko hipoglikemii lub jej konsekwencji. <p>Empagliflozyna w terapii potrójnej jest zalecana jako opcja leczenia cukrzycy typu 2</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>u dorosłych, ty ko w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.</p> <p>Empagliflozyna w skojarzeniu z insuliną z innymi lekami przeciwcukrzycowymi lub bez nich jest zalecana jako opcja w leczeniu cukrzycy typu 2.</p> <p>Ponowny przegląd oceny w 2018 r.:</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 niewielkie, 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 ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, a osoby obciążone tym ryzykiem stanowią podgrupę populacji dotychczas objętej zaleceniem.</p>
PBAC 2014/2015 (Australia)	Cukrzyca typu 2	<p>Lipiec 2014 Rekomendacja pozytywna</p> <p>PBAC wydał pozytywną rekomendację w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą lub sulfonilomocznikiem.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>PBAC uznał, że zastosowanie empagliflozyny mogłoby być kosztowo-efektywne pod warunkiem zmniejszenia kosztów w porównaniu z DAPA i KANA biorąc pod uwagę również różnice w bezpieczeństwie i skuteczności ww. flozyn.</p> <p>PBAC zwraca uwagę, iż z powodu możliwości zastosowania EMPA już na II a nie na III linii leczenia istnieje potrzeba zaktualizowania zawartego wcześniej RSS.</p>
		<p>Listopad 2015 Rekomendacja pozytywna</p> <p>PBAC wydał pozytywną rekomendację w zakresie zastosowania empagliflozyny w skojarzeniu z insuliną i z/lub bez metforminy w cukrzycy typu 2.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>PBAC zwraca uwagę na równą skuteczność dawek EMPA 10 mg oraz 25 mg, jak również DAPA 10 mg.</p>
SMC 2014* (Szkocja)	Leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych jako dodatkowa terapia skojarzona: z innymi produktami leczniczymi obniżającymi poziom glukozy, w tym z insuliną, gdy te, wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym, nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowo:</p> <p>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.</p> <p>Ograniczenie SMC: do stosowania w następujących sytuacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia podwójna w połączeniu z metforminą, gdy sulfonilomocznik jest nietolerowany, • terapia potrójna w połączeniu z metforminą i standardowym leczeniem, • dodatek do insulinoterapii jako połączenie z insuliną i standardowym leczeniem. <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>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.</p>
PTAC 2021 (Nowa Zelandia)	Cukrzyca typu 2 u pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań sercowych	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowo:</p> <p>Pozytywna decyzja o finansowaniu u pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań sercowych i nerkowych spełniających następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjent ma cukrzycę typu 2; oraz • którekolwiek z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ○ pacjent jest Maorysem lub innym pochodzeniem etnicznym Pacyfiku; lub ○ pacjent ma wcześniej istniejącą chorobę sercowo-naczyniową lub równoważne ryzyko*; lub ○ pacjent ma bezwzględne 5-letnie ryzyko choroby sercowo-naczyniowej wynoszące 15% lub więcej, zgodnie z zatwierdzonym kalkulatorem oceny ryzyka sercowo-naczyniowego; lub ○ pacjent ma wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe w ciągu całego życia z powodu rozpoznania cukrzycy typu 2 w dzieciństwie lub jako młody dorosły; lub ○ pacjent ma cukrzycową chorobę nerek**; oraz • 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 • leczenie nie będzie stosowane w połączeniu z finansowanym [agonistą GLP-1/inhibitorem SGLT-2].

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>* Definiowane jako: przebyty przypadek choroby sercowo-naczyniowej (tj. dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego, przezskórna interwencja wieńcowa, pomostowanie aortalno-wieńcowe, przemijający atak niedokrwienny, udar niedokrwienny, 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 m² 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 osób z cukrzycą typu 2, które są narażone na wysokie ryzyko powikłań sercowych i nerkowych.</p>
ZIN 2014/2021 (Królestwo Niderlandów)	Cukrzyca typu 2	<p>Rekomendacja pozytywna (2014 r.) ZIN rekomenduje stosowanie leku Jardiance w leczeniu cukrzycy typu 2 w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Brak klinicznie istotnych różnic pomiędzy EMPA, DAPA i KANA w terapii potrójnej (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika).</p>
	Cukrzyca typu 2 u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	<p>Rekomendacja pozytywna (2021 r.) <u>Uzasadnienie</u> Zorginstituut Nederland w opinii wskazało, że przeprowadzona analiza opłacalności iSGLT-2 stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym jest wystarczająca w zakresie metodologii i wskazuje na opłacalność zastosowania inhibitorów SGLT-2 w porównaniu ze standardowym leczeniu przy prognozie opłacalności wynoszącej 50 000 EUR/QALY.</p>
HAS 2016/2019/2020 (Francja)	Cukrzyca typu 2	<p>Październik 2016: Rekomendacja pozytywna: w postępowaniu z pacjentami z cukrzycą typu 2, niedostatecznie kontrolowaną:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w połączeniu z metforminą • w połączeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem lub z metforminą i insuliną. <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>Rekomendacja negatywna: 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>
		<p>Luty 2019 r. Rekomendacja negatywna: 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>
		<p>Listopad 2020: Rekomendacja pozytywna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia dwulekowa w połączeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika, • terapia trójlekowa w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika lub metforminą i insuliną. <p><u>Uzasadnienie:</u> Korzyść kliniczna ze stosowania Jardiance jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • znaczna w leczeniu dorosłych z cukrzycą typu 2 niewystarczająco kontrolowaną metforminą lub pochodną sulfonilomocznika w monoterapii, jako uzupełnienie diety i wysiłku fizycznego. <p>Rekomendacja negatywna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia oraz terapia dwulekowa w połączeniu z insuliną; <p>niewystarczające, aby uzasadnić pokrycie kosztów ze środków publicznych w świetle dostępnych alternatyw w postaci monoterapii i terapii podwójnej z insuliną.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Korzyść kliniczna jest niewystarczająca, aby uzasadnić finansowanie ze środków publicznych biorąc pod uwagę dostępne alternatywy.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA 2016 (Niemcy)	Cukrzyca typu 2	<p>Rekomendacja pozytywna:</p> <ul style="list-style-type: none"> terapia skojarzona z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy we krwi, w tym z insuliną, jeśli te wraz z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie są wystarczające do kontroli stężenia glukozy we krwi. <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>
AWMSG 2016*** (Walia)	W terapii skojarzonej w leczeniu cukrzycy typu 2	<p>Brak rekomendacji Produkt spełnił kryteria wykluczenia ze względu na ocenę NICE [TA 336].</p>
CADTH 2015/2016 (Kanada)	Cukrzyca typu 2	<p>CADTH wrzesień 2015 Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p><u>Rekomendacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Dodanie do metforminy i sulfonilomocznika u pacjentów, u których nie udało się uzyskać odpowiedniej kontroli glikemii oraz dla których insulina nie jest opcją. <p><u>Warunek:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Koszt planu lekowego leczenia empagliflozyną nie powinien przekraczać kosztu planu leczenia najmniej kosztowną opcją spośród inhibitorów SGLT-2 oraz DPP-4. <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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. Metaanaliza sugeruje, że empagliflozyna wykazuje podobną skuteczność do innych inhibitorów SGLT-2 i inhibitorów DPP-4. <p>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).</p> <p>CADTH wrzesień 2016 Rekomendacja pozytywna</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci mają nieadekwatną kontrolę glikemii pomimo odpowiedniej próby stosowania metforminy; pacjenci mają zdiagnozowaną chorobę sercowo-naczyniową zgodnie z definicją w badaniu <i>EMPA-REG OUTCOME</i>. <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W badaniu <i>EMPA-REG OUTCOME</i> empagliflozyna w dawce 10 mg i 25 mg okazała się bezpieczna i zmniejszyła śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, gdy była stosowana jako uzupełnienie standardowej terapii i zmniejszyła 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 mikronaczyniowych jest niejasny, biorąc pod uwagę ograniczenia badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i>. <p>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.</p>

* w rekomendacji wskazano dodatkowo, że empagliflozyna jest wskazana do stosowania w monoterapii u pacjentów z nietolerancją metforminy, niemniej SMC nie rekomenduje zastosowania EMPA w monoterapii, gdyż wniosek złożony przez firmę nie zawierał dowodów w zakresie skuteczności EMPA w monoterapii.

** NICE wydało pozytywną opinię w zakresie zastosowania flozyn (EMPA, DAPA, KANA) w monoterapii w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów z przeciwwskazaniem do zastosowania metforminy lub jej nietolerancją, oraz gdy dieta oraz ćwiczenia nie przynoszą odpowiedniej kontroli glikemii, tylko pod warunkiem: jeśli w innym wypadku przepisano by inhibitor DPP-4, zastosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub pioglitazonu jest nieodpowiednie.

*** AWMSG wydało pozytywną opinię w zakresie zastosowania EMPA w monoterapii u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w przypadku, gdy zastosowanie diety i ćwiczeń nie prowadzi do odpowiedniej kontroli glikemii u pacjentów z przeciwwskazaniem do zastosowania metforminy lub jej nietolerancją

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 28.09.2023 r., znak PLR.4500.1738.2023.2.EBI (data wpływu do AOTMiT 28.09.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

we wskazaniu określonym stanem klinicznym: 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

Obecne wskazanie refundacyjne produktu Jardiance obejmuje chorych na cukrzycę typu 2, leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

Biorąc powyższe pod uwagę, wnioskowane rozszerzenie względem istniejącego wskazania dla empagliflozyny polega na możliwości leczenia chorych w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (a nie po dwóch lekach przeciwcukrzycowych) oraz na zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie HbA1c $\geq 7,5\%$.

Jednocześnie, w analizach farmakoekonomicznych przedłożonych przez wnioskodawcę, uwzględniona zmiana wskazania refundacyjnego obejmowała rozszerzenie populacji refundacyjnej o chorych stosujących jeden lek przeciwcukrzycowy oraz chorych z HbA1c $\geq 7\%$ i $< 7,5\%$.

Problem zdrowotny

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych, charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolności różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.

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.

Najistotniejszy wpływ na rokowanie w cukrzycy typu II mają powikłania sercowo-naczyniowe, zwłaszcza ryzyko wystąpienia udaru mózgu, amputacji.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla empagliflozyny dodawanej do terapii standardowej w analizach wnioskodawcy wybrano kontynuację standardowego leczenia przeciwcukrzycowego (SoC) tj.: doustnych leków przeciwcukrzycowych (OADs) oraz insuliny, stosowanych w monoterapii lub skojarzeniu.

W opinii analityków komparatorem dla ocenianej interwencji, tj. inhibitora SGLT-2 stosowanego w ramach terapii dwulekowej, powinien być inny możliwy do zastosowania refundowany w analizowanej populacji schemat dwulekowy i odpowiednio w ramach terapii trójlekowej – inny schemat trójlekowy. Dodanie empagliflozyny do nieskutecznej monoterapii u pacjentów, u których HbA1c wynosi $\geq 7\%$ powinno zostać porównane z dodaniem jednego z aktualnie refundowanych leków przeciwcukrzycowych, np. w schemacie dapagliflozyna + metformina vs. metformina + pochodne sulfonylomocznika (PSM), a następnie schemat metformina + pochodna sulfonylomocznika + insulina. 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.

Ponadto, z puli komparatorów w analizach wnioskodawcy wykluczono inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna) wskazując m.in., że zgodnie z *odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej leki z tej grupy nie są wskazywane jako opcje preferowane u chorych, dla których celem leczenia pozostaje zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego (ADA 2023, AACE 2023)*. Przy czym, biorąc pod uwagę zindywidualizowane podejście do pacjenta z cukrzycą oraz fakt, iż wytyczne PTD 2023 nie wykluczają zastosowania tej grupy leków w schematach dwu- i wielolekowych we wnioskowanej populacji (np. pacjentów z dużym ryzykiem hipoglikemii).

Odnosząc się do porównania z innymi flozynami należy wskazać, że pozostałe inhibitory SGLT-2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna) finansowane dotychczas ze środków publicznych (do dnia 31.10.2023 r.) dostępne były we wskazaniu częściowo pokrywającym się z wnioskowanym (u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$)²⁷ nie stanowią refundowanych komparatorów dla empagliflozyny w nowym, rozszerzonym wskazaniu tj. u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glukozy leczonych co najmniej jednym lekiem. Podobnie jest w przypadku agonistów receptora GLP-1 (dulaglutyd, semaglutyd), dla których zakres obecnie finansowanego wskazania częściowo pokrywa się ze wskazaniem wnioskowanym dla empagliflozyny (u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$, u chorych z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym).

Niemniej, w przypadku ujednoczenia wskazań refundacyjnych również dla pozostałych flozyn lub agonistów receptora GLP-1 (ujednoczenie w zakresie poziomu HbA1c i/lub stosowanej linii leczenia) będą one stanowiły komparatory względem siebie.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca uwzględnił jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny (+ terapia podstawowa) vs PLC (+ terapia podstawowa) - badanie EMPA-REG OUTCOME, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową.

Populację włączoną do badania stanowiło 7020 pacjentów (2 345 przyjmujących empagliflozynę 10 mg + STD; 2 342 empagliflozynę 25 mg + STD oraz 2 333 STD + PLC). Mediana okresu obserwacji wyniosła 3,1 roku w grupie PLC i 3,2 roku w grupie EMPA.

W ramach oceny I-rzędowego punktu końcowego nie stwierdzono IS różnic pomiędzy empagliflozyną stosowaną w dawce 10 mg (EMPA-10) a placebo w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 3P-MACE (zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru mózgu): 10,4% w grupie EMPA-10 + STD vs 12,1% w grupie PLC + STD (HR=0,85 [95% CI: 0,72; 1,01], p=0,07). Jednocześnie różnice osiągnęły poziom IS w przypadku populacji łącznej stosującej EMPA, tj. EMPA 25 mg oraz EMPA 10 mg (3P-MACE: 10,5 vs 12,1%, HR = 0,86 (95% CI: 0,74; 0,99), p < 0,001).

Brak IS różnic obserwowano w zakresie ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 4P-MACE (zdarzenie 3P-MACE i hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej) – podstawowego drugorzędowego punktu końcowego badania EMPA-REG OUTCOME. Analogiczne wyniki uzyskano dla EMPA-10 i dla populacji łącznej (EMPA-25 i EMPA-10).

Zarówno w populacji łącznej (EMPA 25 mg, EMPA 10 mg) jak i w analizie z wyodrębnieniem grupy leczonej w dawce dziennej 10 mg empagliflozyny nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi empagliflozyną a chorymi poddawanymi wyłącznie terapii standardowej w ryzyku wystąpienia następujących, odrębnie analizowanych zdarzeń sercowo-naczyniowych: zawału serca ogółem, zawału serca niezakończonego zgonem, niemego zawału serca, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, angioplastyki naczyń wieńcowych, udaru mózgu ogółem, udaru mózgu niezakończonego zgonem i przemijającego napadu niedokrwinnego.

²⁷Należy zauważyć, że zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. i informacjami dodatkowymi do niego, ze względu na braki formalne w zakresie wniosków o kontynuację refundacji od 1 listopada 2023 r. upłynął termin ich finansowania (Minister Zdrowia nie ma prawnych możliwości kontynuowania refundacji tych leków od 1 listopada 2023 r.). Przy czym w informacji przedłożonej przez MZ, wskazano również (...) *leki te będą mogły zostać ponownie objęte refundacją, gdy podmioty odpowiedzialne złożą wnioski spełniające wymogi ustawy o refundacji o czym zostały poinformowane przez Ministra Zdrowia. Trwające obecnie postępowania refundacyjne wobec leków Forxiga i Invokana, zainicjowane na skutek przedłożenia wniosków o których mowa powyżej, są aktualnie na zaawansowanym etapie procedowania.*

Ponadto w grupie EMPA w porównaniu z grupą kontrolną raportowano IS redukcję ryzyka zgonu ogółem (EMPA: HR=0,68 [0,57; 0,82], p<0,001; EMPA-10: (HR=0,70 [0,56; 0,87], p=0,001) oraz zgonu sercowo-naczyniowego (EMPA: HR=0,62 [0,49; 0,77], p<0,001; EMPA-10: (HR=0,65 [0,50; 0,85], p=0,002).

Ponadto, zarówno w populacji łącznej (EMPA 25 mg, EMPA 10 mg) jak i w analizie z wyodrębnieniem grupy leczonej w dawce dziennej 10 mg empagliflozyny w porównaniu z grupą kontrolną raportowano istotnie statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia wszystkich ocenianych punktów końcowych związanych z niewydolnością serca, w tym m.in. hospitalizacji z powodu niewydolności serca, niewydolności serca; ciężkiej niewydolności serca.

Na korzyść EMPA wykazano IS obniżenie względnego ryzyka w odniesieniu do dodania leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja dotychczasowego leczenia w fazie leczenia oraz dodania leku oraz wystąpienia zdarzeń.

Dodatkowo w populacji łącznej (EMPA 25 mg, EMPA 10 mg) istotną statystycznie wyższość ocenianej interwencji wykazano również dla nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii lub zgonu sercowo-naczyniowego oraz hospitalizacji bez względu na przyczynę.

W odniesieniu do ograniczeń analizy klinicznej należy wskazać, iż populacja uwzględniona w badaniu EMPA-REG OUTCOME nie obejmuje w pełni populacji określonej wskazaniem refundacyjnym. Do badania mogli być kwalifikowani pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym definiowanym poprzez wcześniejsze wystąpienie u pacjenta określonych incydentów sercowo-naczyniowych (zawału serca, niestabilnej dławicy piersiowej, choroby niedokrwiennej serca potwierdzonej w koronarografii lub testami wysiłkowymi, udaru mózgu lub choroby zarostowej tętnic obwodowych, czyli z udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego). Tym samym, badanie EMPA-REG OUTCOME spełnia kryterium bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego określonego jako potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, natomiast brak jest bezpośrednich wyników odpowiadających populacji zdefiniowanej przez pozostałe kryteria wskazania refundacyjnego (populacja pacjentów z niekontrolowaną cukrzyca bez potwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej charakteryzująca się jedynie obecnością czynników ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne obejmuje rozszerzenie populacji o pacjentów po nieskutecznej terapii co najmniej jednym lekiem przeciwcukrzycowym (obecnie lek Jardiance jest refundowany po nieskuteczności 2 leków hipoglikemizujących tj. w populacji węższej niż wnioskowana). W badaniu klinicznym wskazano odsetki pacjentów stosujących poszczególne leki przeciwcukrzycowe w ramach monoterapii oraz terapii skojarzonej²⁸. Przy czym brak jest wyników uwzględniających subpopulację pacjentów po nieskuteczności 1 leku przeciwcukrzycowego, w zależności od stosowanego schematu leczenia, co ogranicza wnioskowanie w przedmiotowym zakresie.

Ponadto należy wskazać, iż wyniki analizy klinicznej przedstawiono dla populacji łącznej uwzględnionej w badaniu EMPA-REG OUTCOME (łącznie wyniki dla EMPA-25 i EMPA-10) oraz wyodrębnieniem dawki empagliflozyny w wielkości 10 mg (ramię EMPA-10). Badanie EMPA-REG OUTCOME zaprojektowano w sposób umożliwiający z odpowiednią mocą statystyczną ocenić zakładane punkty końcowe wśród chorych leczonych empagliflozyną – bez względu na dawkowanie (analiza główna badania), a analizy w podgrupach EMPA-10 i EMPA-25 miały charakter eksploracyjny. Dodatkowo, dane dla EMPA-10 nie były dostępne dla wszystkich punktów końcowych. Brak jest również wyników dotyczących ściśle podgrupy chorych z HbA1c 7%-7,5%.

Analiza bezpieczeństwa

W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano, że leczenie ramieniu EMPA-10 + STD w porównaniu z PLC + STD związane jest z IS mniejszym ryzykiem wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych (RR=0,90 [0,81; 1,00²⁹], p=0,0443) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=0,88 [0,82; 0,95], p=0,0005).

Zgodnie wynikami analizowanymi dla populacji łącznej (EMPA 25 i 10 mg) IS niższą częstość występowania w grupie EMPA + STD vs PLC + STD raportowano również w zakresie: zdarzeń niepożądanych ogółem 90,2% vs 91,7%, RR=0,98 [95% CI: 0,97; 1,00]³⁰, p = 0,0450) oraz zgonu raportowanego jako zdarzenie niepożądane (3,8% vs 5,1%, RR=0,74 (0,59; 0,92), p = 0,0083, zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia (RR=0,89 (0,81; 0,99) p = 0,0329. Brak różnic obserwowano w odniesieniu do poważnych działań niepożądanych.

W zakresie analizy zdarzeń o szczególnym znaczeniu stwierdzono, w grupie EMPA w porównaniu z terapią standardową obserwowano IS wzrost ryzyka występowania zakażenia narządów płciowych (w ramieniu EMPA-

²⁸ W momencie włączenia do badania monoterapię lekiem hipoglikemizującym otrzymywało ok. 30% pacjentów. Do najczęściej stosowanych leków należały: metformina (74%), pochodne sulfonilomocznika (43% grupy EMPA, 42,5% grupy STD+PLC) i insulina (48% grupy EMPA, 49% grupy STD+PLC). Insulinę w monoterapii stosowało około 13% chorych, monoterapię metforminą ok. 11% pacjentów a monoterapię pochodną sulfonilomocznika ok 4,7% pacjentów.

²⁹ Wynik na granicy poziomu istotności statystycznej

³⁰ bitem

10: RR=3,62 [2,59; 5,07], $p < 0,0001$). Zbliżone wyniki uzyskano dla EMPA-10 i dla populacji łącznej (EMPA-25 i EMPA-10 mg).

Stosowanie empagliflozyny związane było z niższą częstością zdarzeń niepożądanych związanych z dysfunkcją nerek, tj. ostrej niewydolności nerek, ostrego uszkodzenia nerek, występowania obrzęków i hiperkaliemii.

Nie stwierdzono również istotnych różnic pomiędzy grupą leczoną empagliflozyną a grupą kontrolną w częstości występowania zakażeń dróg moczowych ogółem, powikłanych zakażeń dróg moczowych ogółem, zmniejszenia objętości płynów, epizodów hipoglikemii, cukrzycowej kwasicy ketonowej ani złamań kości. W przypadku incydentów zakrzepowo-zatorowych IS zmniejszenie ryzyka wystąpienia raportowano w ramieniu EMPA-10 + STD vs STD + PLC (wyniki łączne dla EMPA-25 i EMPA-10 mg nie osiągnęły poziomu IS).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie produktu leczniczego Jardiance w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego

. Wartości te znajdują się progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (190 380 PLN/QALY).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie produktu leczniczego Jardiance w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego

. Wartości te znajdują się progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (190 380 PLN/QALY).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu (190 380 PLN/QALY), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy,

. Oszacowane wartości progowe są od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną.

Wyniki analizy wrażliwości – dodanie EMPA do standardowego postępowania terapeutycznego jest od kontynuacji standardowego postępowania (z PLC), w perspektywie NFZ i wspólnej.

. W obu analizowanych perspektywach w analizie podstawowej oraz w żadnym z testowanych wariantów wartości ICUR nie przekraczają ustawowego progu opłacalności.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji 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 (...).

Analizowane wskazanie stanowi rozszerzenie względem obecnie refundowanego wskazania dla empagliflozyny w zakresie leczenia cukrzycy tj. cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z $HbA1c \geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy populacja docelowa wyniesie 79 851 w I oraz 137 989 pacjentów w II roku refundacji. Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Jardiance będzie wiązało się z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego, związanym z rozszerzeniem finansowania empagliflozyny o ok. 125 mln PLN w I roku refundacji oraz ok. 252 mln PLN w II roku refundacji w wariantach bez RSS w wariantach z RSS.

Z perspektywy wspólnej decyzja o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych dla leku Jardiance będzie skutkowałą zwiększeniem wydatków o ok. 154 mln w I roku oraz o ok. 266 mln PLN w II roku refundacji w wariantcie bez RSS

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest niepewność związana z wielkością oszacowanej populacji docelowej. Z uwagi na złożoność wskazania refundacyjnego, w celu oszacowania wielkości populacji docelowej niezbędnym było zastosowanie szeregu założeń, które zostały oparte o różne źródła, co wpływa na wiarygodność przeprowadzonych oszacowań. Ponadto zastosowane źródła (m.in. raport NFZ 2019 r., publikacja Witek 2012 r., AWA Ozempic 2019), z uwagi na odległą datę publikacji, mogą nie odpowiadać rzeczywistej praktyce klinicznej.

Powyższe wątpliwości potwierdzają opinie ankietowanych przez Agencję ekspertów, którzy w wskazali, iż prognozowana wielkość populacji pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją wyniesie ok. 0,3 mln pacjentów. Z tego względu analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne w tym zakresie z uwzględnieniem maksymalnej wartości populacji wskazanej przez ekspertów (tj. 325 tys.). Przy uwzględnieniu ww. wielkość populacji wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego wzrastają względem wyników analizy podstawowej wnioskodawcy o ok. 185% w I i ok. 82% w II roku refundacji w wariantcie bez RSS, w wariantcie z RSS. Z kolei z perspektywy wspólnej wydatki inkrementalne zwiększa się o ok. 186% w I i o ok. 82% w II roku refundacji w wariantcie bez RSS w wariantcie z RSS.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 13 rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Jardiance w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów: 13 pozytywnych (w tym 3 pozytywne warunkowo) oraz 2 negatywne (HAS 2019: w rekomendacjach HAS zawarto zarówno pozytywne, jak i negatywne zalecenia).

Rekomendacje pozytywne dotyczyły stosowania empagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2:

- w terapii podwójnej w połączeniu z metforminą (NICE 2016, SMC 2014: gdy SU jest przeciwwskazany lub występuje znaczne ryzyko hipoglikemii; PBAC 2014, HAS 2016);
- w terapii podwójnej z sulfonilomocznikiem (PBAC 2014; HAS 2020);
- w terapii potrójnej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (NICE 2016, ZIN 2014, HAS 2016, HAS 2020; CADTH 2015);
- w terapii potrójnej z metforminą i insuliną (PBAC 2015: z lub bez metforminy, HAS 2016/2020);
- w terapii potrójnej z metforminą i standardowym leczeniem (SMC 2014)
- w skojarzeniu z insuliną z innymi lekami przeciw cukrzycowymi lub bez nich (NICE 2018, SMC 2014);
- w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną, gdy wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii (NICE 2016, G-BA 2016);
- u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (NICE 2018, PTAC 2021, ZIN 2021, CADTH 2016, PTAC 2021).

Rekomendacje negatywne dotyczyły:

- zastosowania EMPA w monoterapii oraz terapii dwulekowej w połączeniu z insuliną (HAS 2020).

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 63. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. Uwagi do całości analiz:</p> <p>Z treści wnioskowanego wskazania wynika, iż dotyczy rozszerzenia istniejącego wskazania refundacyjnego ze względu na włączenie do wskazań refundacyjnych populacji chorych z cukrzycą typu 2 leczonych uprzednio jednym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym 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 (aktualnie produkt leczniczy Jardiance finansowany jest w tej grupie pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5%).</p> <p>Należy podkreślić, iż przedłożone analizy są tożsame z przedłożonymi w ramach oceny wniosku refundacyjnego dla leku Jardiance w roku 2022 (data złożenia wniosku: 24.06.2022 r.).</p> <p>W związku z powyższym przedstawione analizy nie odpowiadają analizowanemu problemowi decyzyjnemu.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe, analizy nie spełniają następujących wymagań:</p> <p>§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia, § 5 ust. 2 pkt 1–6 Rozporządzenia, § 6 ust. 1 pkt 3–6 Rozporządzenia.</p> <p>Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych tak, aby odpowiadały wnioskowanemu rozszerzeniu wskazania refundacyjnego, aktualnie obowiązującym danym kosztowym i populacyjnym i zachowały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, a także charakterystyki populacji i komparatorów.</p>	TAK/?	<p>Przesłano zaktualizowane analizy.</p> <p>Przy czym, w analizach przedłożonych przez wnioskodawcę, wskazano, że zmiana wskazania refundacyjnego związana jest z rozszerzeniem populacji refundacyjnej o chorych stosujących jeden lek przeciwcukrzycowy oraz chorych z HbA1c \geq 7% i $<$ 7,5%. Natomiast w ramach wskazania podanego we wniosku refundacyjnym nie określono limitu HbA1c jako definicji niekontrolowanej cukrzycy. Podsumowując, wskazanie określone we wniosku nie jest w pełni zgodne ze wskazaniem uwzględnionym w analizach wnioskodawcy (wskazanie z wniosku - brak określenia limitu HbA1c jako definicji niekontrolowanej cukrzycy; wskazanie w analizach - poziom HbA1c \geq 7%).</p>
<p>II. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:</p> <p>1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Analizy zawierają nieaktualne na dzień złożenia wniosku (22 września 2023 r.) dane. Jako daty aktualizacji przedłożonych analiz wskazano 6 lipca 2022 r. (AKL, AR, APD) oraz 8 lipca 2022 r. (AE, BIA). Całość analiz powinna ulec aktualizacji, uwzględniając m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - APD: nie uwzględniono wytycznych klinicznych PTD 2023, ADA 2023, ADA/EASD 2023, USAACP 2017/2018 i SIGN 2017 oraz rekomendacji refundacyjnych m.in. Zorginstituut Nederland oraz PHARMAC; - AKL: nie uwzględniono m.in. metaanalizy Ghosal 2023, Tian 2022. Przegląd należy zaktualizować w zakresie badań pierwotnych, wtórnych (w tym przeglądy dotyczące porównania floczyn) oraz badań skuteczności praktycznej; - AE, BIA, AR: uwzględniono nieaktualne dane GUS, tablice trwania życia (dostępne są dane za lata 1990-2022), obwieszczenie MZ (z 1 lipca 2022 r.), dane DGL, dane sprzedażowe oraz nieaktualny Raport Refundacyjny. Aktualizacji wymaga również przegląd analiz ekonomicznych. <p>Uwzględniono również nieaktualny próg użyteczności kosztowej (166 758 PLN/QALY). Nowa wysokość progu na dzień 28.10.2022 r. wynosi 175 926 PLN/QALY. Ponadto zgodnie z informacją na stronie GUS</p>	TAK/NIE	<p>W AKL nie zaktualizowano przeglądu w zakresie badań pierwotnych, wtórnych (w tym przeglądy dotyczące porównania floczyn).</p>

<p>nowe obwieszczenie Prezesa GUS w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019-2021 zostanie opublikowane w dniu 30.10.2023 r. (https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/11,2023,kategoria.html). Tym samym zmieni się wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.</p> <p>W związku z tym zwracam się z prośbą o aktualizację analiz, uzupełnienie brakujących danych oraz uwzględnienie prognozy użyteczności kosztowej aktualnego na dzień przekazania uzupełnień.</p> <p>Co więcej należy zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie obejmuje rozszerzenie obecnie refundowanego wskazania tj. populacja pacjentów po jednym doustnym leku przeciwcukrzycowym z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym, jak również populacja pacjentów po dwóch doustnych lekach przeciwcukrzycowych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą z HbA1c $\geq 7,5\%$. Zgodnie z informacjami zawartymi w wytycznych PTD 2023 kontrola cukrzycy powinna obejmować dążenie do uzyskania HbA1c na poziomie $\leq 7\%$. Biorąc pod uwagę powyższe, włączone dowody (tj. badania kliniczne, wytyczne kliniczne, wytyczne refundacyjne czy też informacje dot. refundacji w innych krajach) powinny odnosić się do populacji pacjentów objętych wnioskowanym wskazaniem (z wyłączeniem już refundowanego wskazania) tj. populacji pacjentów po jednym doustnym leku przeciwcukrzycowym z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym, jak również w populacji pacjentów po dwóch doustnych lekach przeciwcukrzycowych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą z HbA1c $\geq 7,0\%$ $< 7,5\%$ z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym. Proszę o zaktualizowanie załączonych analiz tak, aby możliwie wyszczególniały informacje dot. wnioskowanego wskazania.</p>		
<p>III. W ramach analizy klinicznej</p> <p>2. AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: w analizie problemu decyzyjnego wskazano, że „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 sulfonilomocznika oraz insuliny i analogi insuliny. Należy zaznaczyć, że refundacją w tej populacji nie są objęte inne inhibitory SGLT-2 oraz agoniści receptora GLP-1”. Należy zauważyć, że obecnie wśród leków refundowanych dostępne są zarówno inhibitory SGLT-2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna), jak i agoniści receptora GLP-1 (dulaglutyd, semaglutyd). Z uwagi na datę aktualizacji przedłożonych analiz, nie odpowiadają one w pełni aktualnej sytuacji klinicznej i refundacyjnej w Polsce. Biorąc pod uwagę dotychczasową praktykę MZ w zakresie ujednolicania wskazań dla floczyn, zasadnym jest również przeprowadzenie porównań empagliflozyny względem dapagliflozyny i kanagliflozyny.</p> <p>Ponadto należy wskazać, iż zgodnie z wytycznymi PTD z 2023 r. w przypadku nieskuteczności terapii w modelu jedno lub dwulekowym z metforminą i/lub innym lekiem/lekami, zaleca się dołączenie w pierwszej kolejności agonisty receptora GLP-1, inhibitora SGLT2, a następnie dodanie jednego i następnie drugiego leku z klasy, która nie była dotychczas stosowana: metforminy, pochodnych sulfonilomocznika, inhibitora DPP-4, lub agonisty PPAR-γ, agonisty receptora GLP-1 lub inhibitora SGLT2. Możliwe jest także dołączenie insuliny bazowej.</p> <p>Wydaje się zatem, że dodanie empagliflozyny do nieskutecznej monoterapii powinno zostać porównane z dodaniem jednego z aktualnie refundowanych leków przeciwcukrzycowych, np. w schemacie empagliflozyna + metformina vs. sulfonilomocznik + metformina, a następnie schemat metformina + pochodna sulfonilomocznika + insulina. Ponadto, biorąc pod uwagę zindywidualizowane podejście do pacjenta, wytyczne nie wykluczają również zastosowania leków z grupy DPP-4 (sitagliptyna, witalglipityna) w schematach dwu- i wielolekowych we wnioskowanej populacji (np. pacjentów z dużym ryzykiem hipoglikemii).</p> <p>Dodatkowo należy podkreślić, że w ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca uwzględnił dodanie empagliflozyny do wcześniejszego</p>	NIE	Nie uwzględniono komparatorów wskazanych przez analityków.

<p>leczenia składającego się m.in. z metforminy, sulfonilomocznika, glitazonu, akarbozy, DPP-4, GLP-1 oraz insuliny.</p> <p>Tym samym analizy powinny zostać uzupełnione w zakresie wskazanych terapii opcjonalnych. Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych tak, aby zachowywały spójność w zakresie wybranych komparatorów.</p>		
<p>IV. W ramach analizy ekonomicznej (AE):</p> <p>8. Analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2 (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach analizy klinicznej przedstawiono badanie EMPA-REG OUTCOME, w którym porównywano skuteczność kliniczną EMPA + SoC względem PLC+SoC. Biorąc pod uwagę, iż porównanie w powyższym badaniu przeprowadzono z komparatorem zbiorczym uwzględniającym różne terapie, trudno ocenić czy stosowane schematy oraz ich dawkowanie w ramieniu placebo stanowiły optymalną refundowaną terapię. W związku z tym, w opinii analityków Agencji należy przedstawić oszacowania cen wynikających z art. 13 ustawy o refundacji.</p>	NIE	Wnioskodawca nie przedstawił oszacowań cen wynikających z art. 13 ustawy o refundacji, argumentując, że terapia standardowa stosowana w badaniu EMPA-REG OUTCOME obejmuje dostępne w Polsce terapie.
<p>Ponadto należy zauważyć, iż ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytoczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. również podkreślają, że na etapie doboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce. Biorąc pod uwagę aktualnie prowadzoną przez AOTMiT ocenę produktów Forxiga (dapagliflozyna) oraz Invokana (kanagliflozyna) w zbliżonym do wnioskowanego wskazania, zasadnym jest przedstawienie dodatkowych porównań również względem tych komparatorów.</p>	NIE	Wnioskodawca nie przedstawił porównania względem pozostałych flozyn.
<p>Ponadto, biorąc pod uwagę dotychczasową praktykę MZ w zakresie ujednolicania wskazań dla flozyn, zasadnym jest również przeprowadzenie porównań empagliflozyny względem dapagliflozyny i kanagliflozyny. Zwracam się tym samym z prośbą o przedstawienie w ramach analizy ekonomicznej, wariantu dodatkowego zawierającego analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania empagliflozyny z kanagliflozyną i dapagliflozyną, a w przypadku braku danych umożliwiających przeprowadzenie takiej analizy, zawierającego analizę kosztów konsekwencji (CCA).</p>	NIE	Wnioskodawca nie przedstawił dodatkowych analiz ekonomicznych względem pozostałych flozyn.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Aronow 2017** Aronow WS, Shamlayan T. Comparative effectiveness and safety of empagliflozin on cardiovascular mortality and morbidity in adults with type 2 diabetes. *Ann Transl Med* 2017; 5(23):455
- Fitchett 2016** Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the *EMPA-REG OUTCOME(R)* trial. *Eur Heart J* 2016; 37(19):1526-1534.
- Ghosal 2023** Ghosal S, Sinha B. Exploring the comparative cardiovascular death benefits of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a frequentist and Bayesian network meta-analysis-based scoring. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jul 3;14:1168755. doi: 10.3389/fendo.2023.1168755. PMID: 37469980; PMCID: PMC10353048.
- Inzucchi 2018** Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D, Wanner C, Hehnke U, Kaspers S, George JT, Zinman . Improvement in Cardiovascular Outcomes With Empagliflozin Is Independent of Glycemic Control. *Circulation* 2018; 138(17):1904-1907.
- Inzucchi 2020** Inzucchi SE, Fitchett D, Jurišić-Eržen D, Woo V, Hantel S, Janista C, Kaspers S, George JT, Zinman . Are the cardiovascular and kidney benefits of empagliflozin influenced by baseline glucose-lowering therapy?. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22(4):631-639.
- Jiang 2022** Jiang Y, Yang P, Fu L, Sun L, Shen W, Wu . Comparative Cardiovascular Outcomes of SGLT-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13:802992
- McGuire 2020** McGuire DK, Zinman B, Inzucchi SE, Wanner C, Fitchett D, Anker SD, Pocock S, Kaspers S, George JT, von Eynatten M, Johansen OE, Jamal W, Mattheus M, Elsassner U, Hantel S, Lund S. Effects of empagliflozin on first and recurrent clinical events in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a secondary analysis of the *EMPA-REG OUTCOME* trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8(12):949-959
- Tian 2022** Tian L, Ai S, Zheng H, Yang H, Zhou M, Tang J, Liu W, Zhao W, Wang Y. Cardiovascular and renal outcomes with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: A system review and network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022 Nov 24;13:986186. doi: 10.3389/fphar.2022.986186. PMID: 36506550; PMCID: PMC9731650.
- Wanner 2016** Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016.
- Zinman 2014** Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Kempthorne-Rawson J, Newman J, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (*EMPA-REG OUTCOME*). *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13:102.
- Zinman 2015** Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22):2117-2128.
- Zinman 2017** Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Fitchett D, Kohler S, Mattheus M, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE, Albers GW, Diener H. Empagliflozin and Cerebrovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular Risk. *Stroke* 2017; 48(5):1218-1225.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ADA 2023** Standards of Care in Diabetes—2023 Abridged for Primary Care Providers. American Diabetes Association. https://diabetesjournals.org/care/article/46/Supplement_1/S5/148048/Summary-of-Revisions-Standards-of-Care-in-Diabetes (dostęp: 26.10.2023 r.)
- ADS 2023** Australian type 2 diabetes glycaemic management algorithm. <https://www.diabetessociety.com.au/guideline/australian-type-2-diabetes-glycaemic-management-algorithm-august-2022/> (dostęp: 26.10.2023 r.)
- ADA/EASD 2022** Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) <https://diabetesjournals.org/care/article/45/11/2753/147671/Management-of-Hyperglycemia-in-Type-2-Diabetes> (dostęp: 26.10.2023 r.)
- AWMSG 2015** All Wales Therapeutics and Toxicology Centre, Awmsg Advice Superseded By Nice Guidance (Ta390), April 2015
- CADTH 2015** Canadian Agency for Drug and Technologies in Health, Empagliflozin Indication: Type 2 Diabetes Mellitus, September 2015
- CADTH 2016** Canadian Agency for Drug and Technologies in Health, Empagliflozin Indication: Prevention of Cardiovascular Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus, October 2016
- ESC 2023** 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/CVD-and-Diabetes-Guidelines> (dostęp: 26.10.2023 r.)
- HAS 2016** Haute Autorite de Sante, Jardiance, October 2016
- HAS 2019** Haute Autorite de Sante, Jardiance, February 2019
- HAS 2020** Haute Autorite de Sante, Jardiance, October 2020

NCPE 2015	National Institute for Health and Care Excellence, Empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes, March 2015
NICE 2016	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes</i> , Technology appraisal guidance: 25 March 2015 https://www.nice.org.uk/guidance/ta336 [dostęp: 20.11.2023].
NICE 2018	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.
NICE 2015/2022	Type 2 diabetes in adults: management; Last updated 16 December 2020; www.nice.org.uk/guidance/ng28 (dostęp: 26.10.2023 r.)
PBAC 2014	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Empagliflozin, Oral Tablet, 10 mg, 25 mg, JARDIANCE®, July 2014
PBAC 2015	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Empagliflozin, Oral Tablet, 10 mg, 25 mg, JARDIANCE®, November 2015
PTD 2023	2021 Guidelines on the management of patients with diabetes. A position of Diabetes Poland. Clinical Diabetology 2021, Vol. 10, No. 1 https://cukrzyca.info.pl/zalecenia_kliniczne/2021_guidelines_on_the_management_of_patients_with_diabetes (dostęp: 26.10.2023 r.)
SMC 2014	Scottish Medicines Consortium, Empagliflozin, Oral Tablet, 10 mg, 25 mg, Jardiance®, September 2014
ZN 2014	Zorginstituut Nederland, Empagliflozin, Jardiance, November 2014
ZN 2021	Zorginstituut Nederland, Empagliflozin, Jardiance, June 2021

Pozostałe publikacje

Abushanab 2022	Abushanab D, Al-Badriyeh D, Liew D, Ademi Z. First-line Treatment with Empagliflozin and Metformin Combination Versus Standard Care for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease in Qatar. A Cost-Effectiveness Analysis. <i>Curr Probl Cardiol.</i> 2022;47(6):100852. doi:10.1016/j.cpcardiol.2021.100852
Abushanab 2022a	Abushanab D, Liew D, Marquina C, Al-Badriyeh D, Ademi Z. Cost-Effectiveness of Empagliflozin and Metformin Combination Versus Standard Care as First-Line Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Endocr Pract.</i> 2022;28(1):16-24. doi:10.1016/j.eprac.2021.07.018
Alnsasra 2023	Alnsasra H, Tsaban G, Solomon A, Khalil F, Aboalhasan E, Azab AN, Azuri J, Hammerman A, Arbel R. Dapagliflozin versus empagliflozin in patients with chronic kidney disease. <i>Front Pharmacol</i> 2023; 14
Alva 2014	Alva M, Gray A, Mihaylova B, Clarke P. The effect of diabetes complications on health-related quality of life: the importance of longitudinal data to address patient heterogeneity. <i>Health Econ.</i> 2014;23:487-500
AUS-ABS 2018	Australian Bureau of Statistics (https://www.abs.gov.au/)
Bagust 2005	Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. <i>Health Econ.</i> 2005 Mar;14(3):217-30.
Beaudet 2014	Beaudet A, Clegg J, et al. Review of Utility Values for Economic Modeling in Type 2 Diabetes. <i>Value in Health</i> 2014;17(4):462-70.
Borisenko 2015	Borisenko O, Haude M, Hoppe UC, et al. Cost-utility analysis of percutaneous mitral valve repair in inoperable patients with functional mitral regurgitation in German settings. <i>BMC Cardiovasc Disord.</i> 2015;15:43
ChPL Jardiance	Charakterystyka Produktu Leczniczego Jardiance (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 17.08.2023 r.)
Clarke 2002	Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). <i>Med Decis Making.</i> 2002 Jul-Aug;22(4):340-9
Clarke 2004	Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Farmer AJ, Fenn P, Stevens RJ et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). <i>Diabetologia</i> 2004; 47: 1747–1759.
Dormandy 2005	Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birke-land K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Sche-en A, Scherbaum W, Scherthner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. <i>Lancet.</i> 2005 Oct 8;366(9493):1279-89.
Evans 2013	Evans M, Khunti K, Mamdani M, et al. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2013; 11(1):90
Ghetti 2023	Ghetti G, Pradelli L, Papageorgiou G, Karpouzou G, Arkan Y. CELESTIA: Cost-Effectiveness Analysis of Empagliflozin Versus Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes in Greece. <i>Clin Outcomes Res</i> 2023; 15:97-109
Glasziou 2007	Glasziou P, Alexander J, Beller E, Clarke P, the ADVANCE Collaborative Group. Which health-related quality of life score? A comparison of alternative utility measures in patients with Type 2 diabetes in the ADVANCE trial. <i>Health and Quality of Life Outcomes.</i> 2007;5:21. doi:10.1186/1477-7525-5-21.
Glover 2022	Glover S, Borrego ME, Ray GM, Roberts MH. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Use Among Individuals Age <65 with Type 2 Diabetes and Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Cost-Benefit Analysis. <i>Clin Outcomes Res</i> 2022; 14:465-477
Golicki 2015	Golicki D, Dudzińska M, Zwolak A, Tarach JS. Quality of life in patients with type 2 diabetes in Poland - comparison with the general population using the EQ-5D questionnaire. <i>Adv Clin Exp Med.</i> 2015 Jan-Feb;24(1):139-46. doi: 10.17219/acem/38137.

- Gorgojo-Martinez 2020** Gorgojo-Martínez JJ, Ma kin SJP, Martín V, Hallén N, Hunt B. Assessing the cost-effectiveness of a once-weekly GLP-1 analogue versus an SGLT2 inhibitor in the Spanish setting: Once-weekly semaglutide versus empagliflozin. *J Med Econ.* 2020;23(2):193-203. doi:10.1080/13696998.2019.1681436
- Gourzoulidis 2018** Gourzoulidis G, Tzanetakos C, Ioannidis I, et al. Cost-Effectiveness of Empagliflozin for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus at Increased Cardiovascular Risk in Greece. *Clin Drug Investig.* 2018;38(5):417-426. doi:10.1007/s40261-018-0620-x
- Gourzoulidis 2021** Gourzoulidis G, Tzanetakos C, Ioannidis I, et al. Cost-Effectiveness of Empagliflozin for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus at Increased Cardiovascular Risk in Greece. *Clin Drug Investig.* 2018;38(5):417-426. doi:10.1007/s40261-018-0620-x
- Grandy 2012** Grandy S, Fox KM, Shield Study Group. Change in health status (EQ-5D) over 5 years among individuals with and without type 2 diabetes mellitus in the SHIELD longitudinal study. *Health Qual Life Outcomes.* 2012;10:99
- Green 2015** Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Jul 16;373(3):232-42.
- ICD-10 2016** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10 wersja 2016, WHO
- IHME 2019** Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME; źródło: <https://www.healthdata.org/about/>);
- Kaku 2019** 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. doi:10.1016/j.clinthera.2019.07.016
- Kansal 2019** Kansal A, Reifsnider OS, Proskorovsky I, et al. Cost-effectiveness analysis of empagliflozin treatment in people with Type 2 diabetes and established cardiovascular disease in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabet Med.* 2019;36(11):1494-1502. doi:10.1111/dme.14076
- Li 2023** Li X, Hoogenveen R, El Alili M, Knies S, Wang J, Beulens JWJ, Elders PJM, Nijpels G, van Gies-sen A, Feenstra TL. Cost-Effectiveness of SGLT2 Inhibitors in a Real-World Population: A MICADO Model-Based Analysis Using Routine Data from a GP Registry. *Pharmacoeconomics* 2023; 41(10):1249-1262
- Lin 2022** Lin X, Lin M, Liu M, Huang W, Nie X, Chen Z, Zheng B. Cost-effectiveness of empagliflozin as a treatment for heart failure with reduced ejection fraction: an analysis from the Chinese healthcare perspective. *J Thorac Dis* 2022; 14(5):1588-1597
- Lindgren 2007** Lindgren P, Graff J, Olsson AG, et al. IDEAL Trial Investigators. Costeffectiveness of high-dose atorvastatin compared with regular dose simvastatin. *Eur Heart J.* 2007;28:1448e1453
- Lung 2011** Lung TWC, Hayes AJ, Hayen A, et al. A meta-analysis of health state valuations for people with diabetes: explaining the variation across methods and implications for economic evaluation. *Qual Life Res.* 2011;20:1669-78
- Marso 2016** Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee.; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Jul 28;375(4):311-22.
- Mastalerz-Migas 2022** Mastalerz-Migas A. Standard postępowania w cukrzycy w POZ z uwzględnieniem opieki koordynowanej. *Lekarz POZ.* 2022;8(6).
- Men 2020** Men P, Liu T, Zhai S. 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. doi:10.2147/DMSO.S266901
- Nguyen 2016** Nguyen E, Egri F, Mearns ES, et al. Cost-effectiveness of high-dose edoxaban compared with adjusted-dose warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation patients. *Pharmacotherapy.* 2016;36: 488-95
- Nguyen 2018** Nguyen E, Coleman CI, Nair S, Weeda ER. Cost-utility of empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk. *J Diabetes Complications.* 2018;32(2):210-215. doi:10.1016/j.jdiacomp.2017.10.006
- Nguyen 2023** Nguyen B-N, Mital S, Bugden S, Nguyen HV. Cost-effectiveness of dapagliflozin and empagliflozin for treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol* 2023; 376:83-89
- Nilsson 2023** Nilsson K, Andersson E, Persson S, Karlsdotter K, Skogsberg J, Gustavsson S, Jendle J, Steen Carlsson K. Model-based predictions on health benefits and budget impact of implementing empagliflozin in people with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. *Diabetes Obes Metab* 2023; 25(3):748-757
- Parthan 2013** Parthan A, Leahy KJ, O'sullivan AK, et al. Cost effectiveness of targeted high-dose atorvastatin therapy following genotype testing in patients with acute coronary syndrome. *Pharmacoeconomics.* 2013;31:519-31
- Pink 2014** Pink J, Pirmohamed M, Lane S, Hughes DA. Cost-effectiveness of pharmacogenetics-guided warfarin therapy vs. alternative anticoagulation in atrial fibrillation. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95:199-20
- Ramos 2019** Ramos M, Foos V, Ustyugova A, Hau N, Gandhi P, Lamotte M. 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. doi:10.1007/s13300-019-00701-3
- Ramos 2020** Ramos M, Ustyugova A, Hau N, Lamotte M. Cost-effectiveness of empagliflozin compared with liraglutide based on cardiovascular outcome trials in Type II diabetes. *J Comp Eff Res.* 2020;9(11):781-794. doi:10.2217/ce-2020-0071
- Ramos 2021** Ramos M, Men P, Wang X, Ustyugova A, Lamotte M. Cost-effectiveness of empagliflozin in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease in China. *Cost Eff Resour Alloc.* 2021;19(1):46. doi:10.1186/s12962-021-00299-z

- Raport NFZ 2019** NFZ o zdrowiu, cukrzyca, Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Warszawa, listopad 2019 https://ezdrowie.gov.pl/pobierz/nfz_o_zdrowiu_cukrzyca (data dostępu 10.10.2023 r.)
- Reed 2013** Reed SD, Kaul P, Li Y, et al. Medical resource use, costs, and quality of life in patients with acute decompensated heart failure: findings from ASCEND-HF. *J Card Fail.* 2013;19:611-20
- Reifsnider 2020** Reifsnider OS, Kansal AR, Franke J, et al. Cost-effectiveness of empagliflozin in the UK in an EMPA-REG OUTCOME subgroup with type 2 diabetes and heart failure. *ESC Heart Failure.* 2020;7(6):3910-3918. doi:10.1002/ehf2.12985
- Reifsnider 2021** Reifsnider O, Kansal A, Pimple P, Aponte-Ribero V, Brand S, Shetty S. 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. doi:10.1111/dom.14268
- Reifsnider 2021a** Reifsnider OS, Kansal AR, Gandhi PK, 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. doi:10.1136/bmjdr-2020-001313
- Reifsnider 2022** Reifsnider OS, Kansal AR, Wanner C, et al. Cost-Effectiveness of Empagliflozin in Patients With Diabetic Kidney Disease in the United States: Findings Based on the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Am J Kidney Dis.* 2022;79(6):796-806. doi:10.1053/j.ajkd.2021.09.014
- Reifsnider 2022a** Reifsnider OS, Pimple P, Brand S, Bergrath Washington E, Shetty S, Desai NR. Cost-effectiveness of second-line empagliflozin versus liraglutide for type 2 diabetes in the United States. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(4):652-661. doi:10.1111/dom.14625
- Samsa 1999** Samsa GP, Reutter RA, Parmigiani G, et al. Performing cost-effectiveness analysis by integrating randomized trial data with a com-prehensive decision model: application to treatment of acute ischemic stroke. *J Clin Epidemiol.* 1999;52:259-71
- Scirica 2013** Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederick R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenson O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013 Oct 3;369(14):1317-26.
- Sullivan 2016** Sullivan PW, Ghushchyan VH. EQ-5D Scores for Diabetes-Related Comorbidities. *Value Health.* 2016 Dec;19(8):1002-1008.
- Szczeklik 2023** Sieracki J, Płaczkiewicz-Jankowska E. Ckryca. *Interna Szczeklika 2023*, Medycyna Praktyczna, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.13.1>. [data dostępu: 09.11.2023]
- Takura 2013** Takura T, Kawanishi H, Minakuchi J, et al. Cost-effectiveness analysis of online hemodiafiltration in Japan. *Blood Purif.* 2013;35(Suppl 1):85e89;
- Taylor 2009** Taylor DCA, Pandya A, Thompson D, et al. *Eur J Health Econ.* 2009;10:255-65
- Wasserfallen 2004** Wasserfallen JB, Halabi G, Saudan P, Perneger T, Feldman HI, Martin PY, Wauters JP. Quality of life on chronic dialysis: comparison between haemodialysis and peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Jun;19(6):1594-9. Epub 2004 Mar 5.
- Wermeling 2012** Wermeling PR, Gorter KJ, van Stel HF, Rutten GE. Both cardiovascular and non-cardiovascular comorbidity are related to health status in well-controlled type 2 diabetes patients: a cross-sectional analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2012 Oct 5;11:121.
- White 2013** White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013 Oct 3;369(14):1327-35.
- Zhang 2012** Zhang P, Brown MB, Bilik D, Ackermann RT, Li R, Herman WH. Health utility scores for people with type 2 diabetes in U.S. man-aged care health plans: results from Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD). *Diabetes Care* 2012;35:2250–6

14. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE] 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, AESTIMO, Kraków 2023, Wersja 1.0.
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE]
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, AESTIMO, Kraków 2023, Wersja 1.0.
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE] 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, AESTIMO, Kraków 2023, Wersja 1.0.
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE] 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, AESTIMO, Kraków 2023, Wersja 1.0.
- Załącznik 5. [REDAKTOWANE] 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, AESTIMO, Kraków 2023, Wersja 1.0.
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku 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, zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych, [REDAKTOWANE] Warszawa, 2023