



Wniosek o objęcie refundacją leku Jardiance (empagliflozinum)

we wskazaniu:

cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ 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 i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.11.2024

Data ukończenia: 5.12.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem *Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.* 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 2022r., 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), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹.

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (*AstraZeneca AB, Janssen-Cilag International NV*) 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) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 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.

¹ podstawa prawna zakreśleń danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreśleń w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

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 Taryfikacji
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	Miażdżycowa 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	Kanagliflozyna
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 Cukrzyca (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
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. 2024 poz. 686)
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	Przezskórna interwencja wieńcowa (ang. Percutaneous coronary intervention)
PKB	Produkt krajowy brutto
PLC/PLA	Placebo
PO	Poziom odpłatności
PPAR-g	Receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów (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. 2023 poz. 545)
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 2023 r., poz. 2345)
RP	Rada Przejrzystości
RR	Ryzyko względne (ang. 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/STD	Leczenie standardowe
SU	Sulfonylomocznik
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. 2024 poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WCIRDC	World Congress on Insulin Resistance, Diabetes and Cardiovascular Disease
WDS	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.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	11
2.1. Korespondencja w sprawie	11
2.2. Kompletność dokumentacji	11
3. Problem decyzyjny	13
3.1. Technologia wnioskowana	13
3.1.1. Informacje podstawowe	13
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	13
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	14
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	14
3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania	19
3.1.1.5. Ocena analityków Agencji	20
3.2. Problem zdrowotny	21
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	22
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	24
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	24
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	35
3.5. Refundowane technologie medyczne	37
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	39
4. Ocena analizy klinicznej	41
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	41
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	41
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	42
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	43
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	43
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	46
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	48
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	49
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	49
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	49
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	56
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	61
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	61
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	61
4.3. Komentarz Agencji	63

5. Ocena analizy ekonomicznej.....	66
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	66
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	66
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	68
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	75
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	75
5.2.2. Wyniki analizy progowej	76
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	78
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	82
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	83
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu.....	85
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	85
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	89
5.4. Komentarz Agencji	90
6. Ocena analizy wpływu na budżet.....	92
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	92
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	92
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	93
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	98
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	100
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy	101
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	102
6.3.3. Obliczenia własne Agencji	102
6.4. Komentarz Agencji	103
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	105
8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	106
9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	111
10. Kluczowe informacje i wnioski	116
11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	121
12. Źródła.....	123
13. Załączniki.....	127

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 26.09.2024 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3311.2024.2.EBI
PLR.4500.3313.2024.2.EBI
PLR.4500.3319.2024.2.EBI
PLR.4500.3321.2024.2.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, empagliflozinum, tabl. powl., 10 mg, 14 szt., GTIN: 05909991138493,
 - Jardiance, empagliflozinum, tabl. powl., 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909991138516,
 - Jardiance, empagliflozinum, tabl. powl., 10 mg, 60 szt., GTIN: 05909991138523,
 - Jardiance, empagliflozinum, tabl. powl., 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909991138509,
- Wnioskowane wskazanie:

Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ 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 i ≥ 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:

- 30%

Proponowana cena zbytu netto:

- Jardiance, tabl. powl., 10 mg, 14 szt.:
- Jardiance, tabl. powl., 10 mg, 30 szt.:
- Jardiance, tabl. powl., 10 mg, 60 szt.:
- Jardiance, tabl. powl., 10 mg, 28 szt.:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Niemcy

Wnioskodawca

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Dziekańskiego 3

00-728 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 26.09.2024 r., znak PLR.4500.3311.2024.2.EBI, PLR.4500.3313.2024.2.EBI, PLR.4500.3319.2024.2.EBI, PLR.4500.3321.2024.2.EBI (data wpływu do AOTMiT 26.09.2024 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. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Jardiance, empagliflozinum, tabl. powł., 10 mg, 14 szt., GTIN: 05909991138493,
- Jardiance, empagliflozinum, tabl. powł., 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909991138516,
- Jardiance, empagliflozinum, tabl. powł., 10 mg, 60 szt., GTIN: 05909991138523,
- Jardiance, empagliflozinum, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909991138509

we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ 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 i ≥ 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 25.10.2024 r., znak OT.423.0.11.2024.2.KO. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 7.11.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] Analiza problemu decyzyjnego. Jardiance (empagliflozyna) cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ 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 i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. AESTIMO, Kraków 2024, Wersja 1.0.
- [REDAKTOWANE] Analiza kliniczna. Jardiance (empagliflozyna) cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ 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 i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. AESTIMO, Kraków 2024, Wersja 1.0.
- [REDAKTOWANE] Analiza ekonomiczna. Jardiance (empagliflozyna) cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ 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 i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. AESTIMO, Kraków 2024, Wersja 1.0.
- [REDAKTOWANE] Analiza wpływu na budżet. Jardiance (empagliflozyna) cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ 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 i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. AESTIMO, Kraków 2024, Wersja 1.0.

- Uzupełnienie do raportu HTA dla Jardiance (empagliflozyna) cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ 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 i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość, zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych, ██████████ Warszawa 2024

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 (empagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 14 szt., GTIN: 05909991138493 Jardiance (empagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909991138516 Jardiance (empagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 60 szt., GTIN: 05909991138523 Jardiance (empagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909991138509
Kod ATC	A10BK03 Leki stosowane w cukrzycy, inhibitory kotransporteru sodowo-glukozowego 2 (SGLT2)
Substancja czynna	Empagliflozyna
Wnioskowane wskazanie	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. Do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca oraz w leczeniu przewlekłej choroby nerek.
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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. 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 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. 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. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem utrzymywało się na koniec 4-tygodniowego okresu leczenia, osiągając przeciętnie około 78 g/dobę. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem powodowało natychmiastowe zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu pacjentów z cukrzycą typu 2. 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. Empagliflozyna zmniejsza również wchłanianie zwrotne sodu i zwiększa dostarczanie sodu do kanalik 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.

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nie dotyczy
Dawkowanie	<p><u>Cukrzyca typu 2</u></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 \geq 60 ml/min/1,73 m² i wymagających ściślejszej kontroli glikemii, dawkę można zwiększyć do 25 mg raz na dobę. Maksymalna dawka dobowa to 25 mg</p> <p>Szczególne grupy pacjentów:</p> <p><u>Upośledzenie czynności nerek</u></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 dobowa 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><u>Upośledzenie czynności wątroby</u></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><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></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>

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: 13.08.2024 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></p> <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. <p><u>Niewydolność serca</u></p> <p>Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca.</p> <p><u>Przewlekła choroba nerek</u></p> <p>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: 13.08.2024 r.)

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego dopuszczony do obrotu jest również produkt Jardiance w dawce 10 mg i 25 mg w opakowaniach: 7, 10, 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 trzykrotnie przedmiotem oceny Agencji.

W 2023 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.

Wydano warunkowo pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko nr 139/2023 z 4 grudnia 2023 r.). Warunkiem stanowiska było wprowadzenie progowego poziomu HbA1c $\geq 7\%$ oraz pogłębienie RSS ze względu na znaczne obciążenia budżetowe. Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację (rekomendację nr 140/2023 z 7 grudnia 2023 r.) pod warunkiem: ujednoczenia wskazania refundacyjnego z pozostałymi produktami w grupie limitowej, [REDAKTOWANE]

W 2022 r. przedmiot oceny Agencji stanowiło objęcie 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.

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 instrument dzielenia ryzyka. Również rekomendacja Prezesa była pozytywna pod warunkiem: [REDAKTOWANE]

Natomiast w 2017 r. produkt Jardiance oceniano we wskazaniu leczenia pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych) – 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. 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
2023 r.	
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 140/2023 z dnia 7 grudnia 2023 r.	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance, empagliflozinum, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909991138509 do stosowania 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:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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, <p>[REDAKTOWANE] i wydawanie go z odpłatnością [REDAKTOWANE] w refundacji aptecznej pod warunkiem ujednoczenia wskazania refundacyjnego z pozostałymi produktami w grupie limitowej, [REDAKTOWANE]</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>[REDAKOWANE]</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Ocena dotyczy rozszerzenia wcześniejszych wskazań refundacyjnych empagliflozyny o możliwość leczenia pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 (zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie HbA1c\geq7,5%) i bardzo wysokim ryzykiem sercowonaczyniowym, leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym.</p> <p>Analizę kliniczną oparto o wyniki badania RCT EMPA-REG OUTCOME, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo empagliflozyny jako terapii dodanej do terapii standardowej (EMPA+SoC) z placebo jako leczenia dodanego do terapii standardowej (PLC+SoC). (...)</p> <p>Ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań porównujących empagliflozynę z terapiami wchodzącymi w skład standardowych terapii dwu i trójlekowych we wnioskowanej populacji chorych z cukrzycą i wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej. Konstrukcja komparatora zbiorczego uniemożliwia ocenę czy zastosowane schematy oraz ich dawkowanie stanowiły optymalną refundowaną terapię, w związku z czym wnioskowanie o efekcie jest ograniczone przyjętą metodyką. Ponadto w badaniach nie przedstawiono odrębnych wyników dla pacjentów z HbA1c poniżej 7,5% oraz po nieskuteczności stosowanie jednego leku przeciwcukrzycowego.(...).</p> <p>Przedstawiona analiza kosztów użyteczności wykazała, że zastosowanie produktu leczniczego Jardiance w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego [REDAKOWANE]</p> <p>Wg oszacowań analizy wpływu na budżet, objęcie refundacją produktu Jardiance będzie wiązać się ze [REDAKOWANE] wydatków z perspektywy płatnika publicznego [REDAKOWANE]</p> <p>Podstawowa niepewność oszacowań związana jest z oszacowaniem wielkości populacji. Ze względu na ryzyko niedoszacowania populacji zasadne jest [REDAKOWANE]</p> <p>Koniecznym podkreślenia jest brak uzasadnienia na różnicowanie wskazań refundacyjnych względem flozyn, które do 31 października br. znajdowały się w tej samej grupie limitowej. Mając na uwadze powyższe, a także uwzględniając stanowisko Rady Przejrzystości Prezesa Agencji sugeruje objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance pod warunkiem progowego poziomu HbA1c \geq7% i ujednoczenia pozostałych elementów wskazania.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 139/2023 z dnia 4 grudnia 2023 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909991138509, we wskazaniu cukrzyca typu 2, u pacjentów: stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy; z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą; z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa,</p> <p>lub</p> <p>- uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię,</p> <p>lub</p> <p>- obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość,</p> <p>jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie za odpłatnością 30%, pod warunkiem wprowadzenia progowego poziomu HbA1c \geq7%. Rada Przejrzystości wnioskuje o pogłębienie RSS ze względu na znaczne obciążenia budżetowe.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Dane NFZ wskazują, że w Polsce wzrasta zachorowalność na cukrzycę, a osoby chore stanowiły w 2018 r. 9,1% populacji dorosłych. Najistotniejszy wpływ na rokowanie w cukrzycy typu II mają powikłania sercowo-naczyniowe, których ryzyko występowania może być zmniejszone przez skuteczne leczenie choroby podstawowej. Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) i poprzez zmniejszanie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2. Wnioskowane wskazanie jest zawężone w stosunku do zarejestrowanego, ale stanowi rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego polegające na możliwości leczenia chorych w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (a nie po dwóch lekach przeciwcukrzycowych) oraz na zniesieniu dotychczasowego limitu na poziomie HbA1c\geq7,5%). Rada Przejrzystości pozytywnie zaopiniowała wcześniejszy wniosek refundacyjny (stanowisko nr 80/2022 z 22 sierpnia 2022 r.) i otrzymał on również pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja nr 83/2022 z 26 sierpnia 2022 r.).</p> <p><u>Dowody naukowe</u></p> <p>W ramach analizy klinicznej wnioskodawca uwzględnił jedno randomizowane badanie kliniczne (EMPA-REG OUTCOME) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny (+ terapia podstawowa) vs PLC (+ terapia podstawowa). Należy jednak zauważyć, iż ograniczeniem wnioskowania jest fakt, że populacja uwzględniona w badaniu EMPA-REG OUTCOME nie obejmuje w pełni populacji określonej wskazaniem refundacyjnym (...).</p> <p>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. Ankietowani eksperci kliniczni również popierają refundację we wnioskowanym wskazaniu.(...)</p> <p><u>Problem ekonomiczny</u></p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Biorąc pod uwagę liczną populację, której dotyczy wnioskowana technologia, podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie wiązało się z dodatkowym znacznym obciążeniem budżetu płatnika publicznego. Zastosowanie Jardiance w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego w wariantcie uwzględniającym RSS jest droższe i skuteczniejsze, ale oszacowana wartość ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności przewidzianego w ustawie o refundacji.(...)</p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność technologii: redukcja ryzyka zgonu ogółem i z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową i cukrzycą typu 2; • korzystny profil bezpieczeństwa; • ze względu na znaczne obciążenie budżetowe konieczne jest pogłębienie RSS.
2022 r.	
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 83/2022 z dnia 26 sierpnia 2022 r.</p>	<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 [REDAKTOWANE]</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</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 w 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) [REDAKTOWANE]. Oszacowany ICUR znajduje się [REDAKTOWANE] progu opłacalności (166 758 PLN/QALY) [REDAKTOWANE]. 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.</p> <p>Powyższe uzasadnia [REDAKTOWANE] (...)</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 [REDAKTOWANE]</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 80/2023 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 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></p> <p>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 [REDAKTOWANE] z perspektywy NFZ i [REDAKTOWANE] z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się znacznie poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (...).</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>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<u>Uwaga Rady:</u> Rada uważa, że w omawianym wskazaniu powinny być refundowane wszystkie aktualnie finansowane w Polsce floszyny."
2017 r.	
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 27/2017 z dnia 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></p> <p>„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.</p> <p>Wyniki jedyne go 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. (...)</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>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 43/2017 z dnia 4 maja 2017 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości <u>uznaje za zasadne</u> 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 znamienne 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. (...)</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

Obecnie procedowany przez Agencję jest również wniosek o rozszerzenie wskazania dla innego produktu leczniczego z grupy floszyn, tj. Forxiga (BIP Agencji nr 176/2024³), 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.* W ramach ostatniej oceny Agencji obejmującej pacjentów z cukrzycą (cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥ 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,

³ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materiały-2024/8709-176-2024-zlc> [data dostępu: 18.11.2024 r.]

otyłość – zlecenie nr 105/2023 w BIP Agencji⁴), produkt leczniczy Forxiga uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 125/2023⁵ z dnia 30 października 2023 r. oraz pozytywną rekomendację Prezesa Agencji nr 126/2023⁶ z dnia 6 listopada 2023 r.

Produkt leczniczy Invokana, który również znajduje się w grupie limitowej 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny, podlegał ocenie Agencji między innymi w 2021 r. (nr 1/2021 w BIP Agencji ⁷) we wskazaniu: *leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny*, uzyskując pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (nr 36/2021⁸ z dnia 29 marca 2021 r.) oraz negatywną rekomendację Prezesa Agencji (nr 36/2021⁹ z 2 kwietnia 2021r.). Produkt Invokana podlegał ocenie Agencji również w 2023 r. (nr 113/2023¹⁰) 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 \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość*, uzyskując pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (nr 136/2023¹¹ z dnia 27 listopada 2023 r.) oraz pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (nr 137/2024¹² z dnia 4 grudnia 2023 r.).

3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Jardiance, tabl. powł., 10 mg, 14 szt.: [redacted] Jardiance, tabl. powł., 10 mg, 30 szt.: [redacted] Jardiance, tabl. powł., 10 mg, 60 szt.: [redacted] Jardiance, tabl. powł., 10 mg, 28 szt.: [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

⁴ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8204-105-2023-zlc> [data dostęp 18.11.2024 r.]

⁵ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/105/SRP/U_401_43_303_30102023_s_125_Forxiga_w%20ref.pdf [data dostępu 18.11.2024 r.]

⁶ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/105/REK/2023_11_06_BP_RP_nr_126_2023_Forxiga_BIP_REOPTR.pdf [data dostępu 18.11.2024 r.]

⁷ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7225-1-2021-zlc> [dostęp 18.11.2024 r.]

⁸ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/001/SRP/U_13_88_29032021_s_36_Invokana_canagliflozinum.pdf [dostęp 18.11.2024 r.]

⁹ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/001/REK/2021_04_02_BP_Rekomendacja_36-2021_Invokana_REOPTR.pdf [dostęp 18.11.2024 r.]

¹⁰ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8220-113-2023-zlc> [dostęp 18.11.2024 r.]

¹¹ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/113/SRP/U_401_47_328_27112023_s_136_Invokana_w%20ref_REOPTR.pdf [dostęp 18.11.2024 r.]

¹² https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/113/REK/RP_nr_137_%202023_Invokana%20BIP.pdf [dostęp 18.11.2024 r.]

3.1.1.5. 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 i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy 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 rozszerzenie z zachowaniem limitu finansowania, ceny i poziomu odpłatności dla pacjenta obowiązujących w ramach istniejącej grupy limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe floszyny”.

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 hipoglikemizujący, 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 wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

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

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 za odpłatnością 30%. Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance w następujących prezentacjach:

- Jardiance, tabl. powł., 10 mg, 28 szt. (produkt obecnie znajdujący się w wykazie leków refundowanych),
- Jardiance, tabl. powł., 10 mg, 30 szt. (nowa prezentacja leku),
- Jardiance, tabl. powł., 10 mg, 14 szt. (nowa prezentacja leku),
- Jardiance, tabl. powł., 10 mg, 60 szt. (nowa prezentacja leku).

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Jardiance zakładają finansowanie jej w ramach istniejącej grupy limitowej: 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – floszyny, w ramach której refundowana jest obecnie 1 prezentacja leku Jardiance. Zaproponowane warunki są zgodne z zapisami art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy o refundacji.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. oprócz produktu leczniczego Jardiance 10 mg, 28 tabl., w grupie limitowej 251:0: Doustne leki przeciwcukrzycowe – floszyny, znajdują się również produkty lecznicze: Invokana (canagliflozinum) oraz Forxiga (dapagliflozinum), refundowane w ramach refundacji aptecznej – odpłatność 30%; w zakresie leczenia cukrzycy typu 2, refundowane we wskazaniu tożsamym z aktualnym wskazaniem refundacyjnym Jardiance.

Instrument dzielenia ryzyka

Zaproponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto dla produktu Jardiance (empagliflozyna) wynosi:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Szczegóły dotyczące cen efektywnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Warunki finansowania leku Jardiance

Nazwa postać i dawka	Zawartość	Numer GTIN	Cena zbytu netto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość dopłaty [PLN]	[REDACTED] [PLN]	Cena efektywna [PLN]	Koszt efektywny [PLN]
Aktualne warunki refundacji								
Jardiance, tabl. powł., 10 mg	28 szt	05909991138509	136,10	171,86	67,27	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wnioskowane warunki refundacji								
Jardiance, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909991138509	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	30 tabl.	5909991138516	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	14 tabl.	5909991138493	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	60 tabl.	5909991138523	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*cena obliczona zgodnie z zapisami *Ustawy z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw*, obowiązująca w zakładanej dacie objęcia refundacją (2025 r.); [REDACTED]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Cukrzyca zdefiniowana jest jako grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią wywołaną poprzez defekt wydzielania lub działania insuliny. Na skutek długotrwałego utrzymywania się hiperglikemii w jej przebiegu dochodzi do uszkodzenia oraz zaburzenia czynności narządów wewnętrznych, w tym serca, naczyń krwionośnych, nerek i oczu.

Źródło: Sieradzki 2023

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

Według WHO liczba dorosłych pacjentów chorych na cukrzycę przekroczyła 800 milionów na całym świecie, co oznacza ponad czterokrotny wzrost od 1990 r. (WHO 2024) i liczba chorych cały czas wzrasta (OECD 2018).

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). W 2018 r. liczba ta wzrosła do 2,86 mln, a w 2023 r. liczba osób dorosłych chorych na cukrzycę wynosiła 3,23 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.

Zgodnie z danymi NFZ zachorowalność rejestrowana w 2023 r. wśród pacjentów dorosłych wyniosła 445,97 mln, a współczynnik zachorowalności 14,49:1 000.

Źródło: WHO 2024 (<https://www.who.int/news/item/13-11-2024-urgent-action-needed-as-global-diabetes-cases-increase-four-fold-over-past-decades>); OECD 2018; NFZ o zdrowiu, cukrzyca 2019; NFZ o zdrowiu, cukrzyca 2024

Źródło: APD wnioskodawcy

Rokowanie

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

Dane NFZ

W tabelach poniżej przedstawiono dane za lata 2019–2023 dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodów ICD-10: E11 (baza SWIAD) oraz dane dotyczące refundacji leków z grupy flozyn (baza LEK).

Z danych z bazy SWIAD NFZ wynika, że cukrzycę typu 2 w 2023 r. rozpoznano u 2 547 062 osób dorosłych. Jednocześnie liczba pacjentów dorosłych, którym zrefundowano produkt leczniczy Jardiance (empagliflozyna) w 2023 r. wyniosła 232 515. Kwota refundacji produktu Jardiance wyniosła ok. 214,75 mln zł.

W 2023 r. zarejestrowano 124 119 pacjentów, którym zrefundowano receptę na produkt leczniczy Jardiance oraz sprawozdano adekwatny kod uprawnienia dodatkowego tj. dostępu do bezpłatnych leków w populacji 65+ w 2023 r. (wejście w życie od 1 września 2023 r.).

Szczegółowe dane zawarto w tabelach poniżej.

Tabela 6. Liczba pacjentów z rozpoznaniem cukrzyca insulinoniezależna (ICD-10: E11) oraz liczba pacjentów, u których zrefundowano receptę na leki z grupy flozyn w okresie 2019 r. – 2023 r. (źródło: baza SWIAD, LEK)

Pacjenci (unikalne numery id)	2019	2020	2021	2022	2023
< 18 lat	2 980	2 670	2 917	3 174	3 280

Pacjenci (unikalne numery id)		2019	2020	2021	2022	2023	
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: E11 wraz z podkodami	≥ 18 lat	2 134 708	2 073 683	2 160 152	2 242 034	2 547 062	
	Ogółem	2 137 640	2 076 295	2 163 006	2 245 146	2 550 260	
U których zrefundowano receptę na produkt leczniczy	Forxiga (dapagliflozyna) (kod GTiN: 05909990975884)	< 18 lat	1	7	2	4	14
		≥ 18 lat	4 842	11 894	24 663	98 004	170 088
		Ogółem	4 843	11 900	24 664	98 007	170 100
	Jardiance (empagliflozyna) (kod GTiN: 05909991138509)	< 18 lat	1	17	6	6	6
		≥ 18 lat	11 025	36 629	54 327	121 199	232 515
		Ogółem	11 026	36 640	54 332	121 205	232 521
	Invokana (kanagliflozyna) (kod GTiN: 05909991096106)	< 18 lat	0	4	0	0	0
		≥ 18 lat	2 429	6 217	9 504	9 668	10 725
		Ogółem	2 429	6 221	9 505	9 668	10 725
	Co najmniej jeden z ww.	< 18 lat	2	28	9	10	20
		≥ 18 lat	18 270	54 203	87 510	224 615	397 775
		Ogółem	18 272	54 224	87 517	224 624	397 793

Tabela 7. Dane na temat refundacji produktów leczniczych z grupy flozyn (źródło: Baza LEK)

Produkt leczniczy	Parametr	Grupa wiekowa	2019	2020	2021	2022	2023
Forxiga (dapagliflozyna) (kod GTiN: 05909990975884)	Liczba pacjentów*	Ogółem	4 843	11 900	24 664	98 007	170 100
		≥ 65 lat	2 198	5 891	14 195	64 971	118 895
	Kwota refundacji [zł]	Ogółem	1 170 976,79	9 155 045,16	17 855 933,54	58 442 519,06	152 362 896,72
		≥ 65 lat	553 284,25	4 407 163,96	9 787 148,86	37 595 208,76	110 659 986,19
Jardiance (empagliflozyna) (kod GTiN: 05909991138509)	Liczba pacjentów*	Ogółem	11 026	36 640	54 332	121 205	232 521
		≥ 65 lat	5 322	19 032	30 834	78 980	162 857
	Kwota refundacji [zł]	Ogółem	2 364 131,58	26 894 596,48	43 867 828,86	84 464 470,10	214 749 659,48
		≥ 65 lat	1 135 275,16	13 719 565,82	24 081 383,54	52 979 889,84	157 502 331,74
Invokana (kanagliflozyna) (kod GTiN: 05909991096106)	Liczba pacjentów*	Ogółem	2 429	6 221	9 505	9 668	10 725
		≥ 65 lat	1 044	3 245	5 383	5 812	6 836
	Kwota refundacji [zł]	Ogółem	591 353,29	4 621 917,72	8 252 155,98	9 548 795,69	9 813 484,15
		≥ 65 lat	266 385,09	2 330 430,52	4 663 664,08	5 689 455,39	6 545 221,85

*Liczba pacjentów (unikalne numery id), u których zrefundowano receptę na produkt leczniczy

Tabela 8. Uprawnienia dodatkowe – leki bezpłatne w populacji 65+ (wejście w życie od 1 września 2023 r.)

Produkt leczniczy	Parametr	2023
Forxiga (dapagliflozyna) (kod GTiN: 05909990975884)	Liczba pacjentów (unikalne numery id), u których zrefundowano receptę na produkt leczniczy oraz sprawozdano adekwatny kod uprawnienia dodatkowego S w populacji 65+*	73 563
	Kwota refundacji [zł]	40 110 536,82
Jardiance (empagliflozyna) (kod GTiN: 05909991138509)	Liczba pacjentów (unikalne numery id), u których zrefundowano receptę na produkt leczniczy oraz sprawozdano adekwatny kod uprawnienia dodatkowego S w populacji 65+*	124 119
	Kwota refundacji [zł]	77 917 036,09
Invokana (kanagliflozyna) (kod GTiN: 05909991096106)	Liczba pacjentów (unikalne numery id), u których zrefundowano receptę na produkt leczniczy oraz sprawozdano adekwatny kod uprawnienia dodatkowego S w populacji 65+*	4 027
	Kwota refundacji [zł]	2 082 964,70

Stanowiska ekspercie

W czasie prac nad raportem otrzymano jedną opinie od eksperta klinicznego, prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida, Członka Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. W opinii wskazano, że *szacowane rozszerzenie populacji na skutek nowego wskazania refundacyjnego to ok. 250 tys.*

Szczegółowe dane w zakresie liczebności populacji zawarte w nadesłanej opinii zawiera poniższa tabela.

Tabela 9. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida Członek Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego	
Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją
Dorośli pacjenci z rozpoznaną cukrzycą typu 2	3260 tys. (NFZ 2023)	Nie dotyczy w tym wskazaniu
Chorzy z cukrzycą typu 2, stosujący co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, 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 \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość (oceniane wskazanie)	W porównaniu do obecnego wskazania refundowanego objęcie w tym wskazaniu to populacja maksymalnie 400-500 tys. pacjentów, gdyż pacjenci na jednym leku dostnym to pacjenci młodszy i mniej obciążeni kardiologicznie	U ok. 40-50% z 400-500 tys. ze względu na obserwowaną inercję w stosowaniu tej grupy leków a przy rozszerzeniu refundacji na etapie drugiego leku Liczbę tę należy pomniejszyć o osoby z przeciwwskazaniami, osoby źle tolerujące, „antyflozynowców” oraz pacjentów stosujących już ten lek ze wskazań pozaglikemicznych (nefro- i kardio-)
Chorzy z cukrzycą typu 2, stosujący co najmniej 2 leki hipoglikemizujące, z HbA1c \geq 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 \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość	50% chorych przyjmuje jeden lek, 30% chorych na 2 lekach ma HbA1c 7,5% i ok. 50% tych chorych ma bardzo wysokie ryzyko S-N ok. 25% tych chorych przyjmuje iSGLT-2 ze wskazań innych niż glikemiczne populacja 300 tys.	U ok. 40-50% z 300 tys. ze względu na stosunkowo wolno postępująca adopcję tej grupy leków (inercja terapeutyczna, trudny lek wymagający edukacji pacjenta) Obecnie tylko ok. 25% pacjentów otrzymuje leki z tej grupy mimo silnych wskazań do ich stosowania
Dodatkowe informacje		
W jaki sposób wnioskowane rozszerzenie wskazania refundowanego wpłynie na liczebność populacji ?	Szacowane rozszerzenie populacji na skutek nowego wskazania refundacyjnego to ok. 250 tys.	

*W odniesieniu do liczby nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce ekspert wskazał: Zapadalność rejestrowa NFZ ok. 400 tys.

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 04.11.2024 r. Ze względu na fakt, iż produkt leczniczy Jardiance był przedmiotem oceny Agencji w leczeniu cukrzycy typu 2 w 2023 r (AWA nr OT.423.0.22.2023¹³) w nieniniejszej AWA przeprowadzono aktualizację wyszukiwania wytycznych i zaleceń klinicznych uwzględniając opracowania opublikowane w latach 2023-2024.

Do przeglądu włączono 8 opracowań wytycznych: PTD 2024 (Polskie Towarzystwo Diabetologiczne), ADA 2023 i ADA 2024 (Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne), ACP 2024 (Amerykańskie Kolegium Lekarzy), ADS 2024 (Australijskie Towarzystwo Diabetologiczne), RACGP 2024 (Australijskie Towarzystwo Lekarzy Ogólnych), ESC 2023 (Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne), AACE 2023 (Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych),

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w przypadku leczenia cukrzycy typu 2 leczenie farmakologiczne opiera się w pierwszej kolejności na metforminie, a następnie na dodaniu pochodnych sulfonilomocznika, inhibitorów DPP-4, inhibitorów SGLT-2, czy agonistów receptora GLP-1 (w tym dulaglutynu). Kolejnym etapem leczenia jest najczęściej insulinoterapia. Zalecane schematy terapeutyczne obejmują różne podejścia w zależności od specyficznych potrzeb pacjentów, ze szczególnym uwzględnieniem ryzyka sercowo-naczyniowego, niewydolności serca i przewlekłej choroby nerek.

Odnalezione wytyczne rekomendują zastosowanie u 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.

W wytycznych PTD 2024 i ADS 2024 u osób z cukrzycą za ogólny cel wyrównania glikemii wyrażony wartością HbA1c przyjęto odsetek nie większy niż 7,0% (53 mmol/mol). W wytycznych PTD 2024 wskazano, iż wyniki badań klinicznych z randomizacją 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 SGLT2. U osób z chorobami sercowo-naczyniowymi, licznymi czynnikami ryzyka lub przewlekłą chorobą nerek należy preferować flozyny, a w przypadku pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub licznymi czynnikami ryzyka należy rozważyć zastosowanie obu grup leków.

Zgodnie z wytycznymi ADA 2023 i ich aktualizacją ADA 2024 u osób dorosłych z cukrzycą typu 2 i ustalonym lub wysokim ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, niewydolności serca i/lub przewlekłej choroby nerek, plan leczenia powinien obejmować środki zmniejszające ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i nerek (np. inhibitory SGLT2 i/lub agonistów receptora GLP-1 RA) w celu kontrolowania glikemii i kompleksowej redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od poziomu HbA1c i z uwzględnieniem czynników specyficznych dla danego pacjenta.

Zgodnie z wytycznymi ACP 2024 należy dążyć do osiągnięcia poziomu HbA1c w przedziale od 7% do 8% u większości dorosłych z cukrzycą typu 2 oraz zmniejszenia intensywności leczenia farmakologicznego u dorosłych z poziomem HbA1c poniżej 6,5%. Ponadto w wytycznych AACE 2023 wskazano, że w sytuacji, gdy początkowy poziom HbA1c wynosi >7,5%, może być konieczne wczesne leczenie skojarzone 2 lekami, a u osób z początkowym poziomem HbA1c >9% lub 1,5% powyżej celu należy rozpocząć jednoczesne podawanie 2 lub 3 leków przeciw cukrzycowych. Zgodnie ACP 2024 u osób dorosłych z cukrzycą typu 2 i ustalonym lub wysokim ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, niewydolności serca i/lub przewlekłej choroby nerek, plan leczenia powinien obejmować leki i zmniejszające ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i nerek (np. SGLT2) i/lub GLP-1). Zaleca się w pierwszej kolejności dodawanie inhibitorów SGLT-2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz niewydolnością serca lub przewlekłą chorobą nerek. Agoniści GLP-1 powinni być w pierwszej kolejności dodawani

¹³ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8242-123-2023-zlc?highlight=WyJqYXJkaWVfY2UiXQ==> [data dostępu 18.11.2024 r.]

u pacjentów z cukrzycą typu 2 i zwiększonym ryzykiem udaru lub dla których utrata masy ciała jest ważnym celem leczenia.

Australijskie wytyczne RACGP 2024 rekomendują dodanie SGLT2i do innych leków obniżających poziom glukozy u dorosłych z cukrzycą typu 2, którzy mają CVD, wiele czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub choroby nerek.

W wytycznych AACE 2023 wskazano, że u osób z cukrzycą typu 2 SGLT-2i znamienne zmniejszyły ryzyko hospitalizacji z powodu HF, poprawiały wyniki leczenia nerek, a w niektórych przypadkach zmniejszały ryzyko śmierci związanych z CV i/lub MACE.

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC 2023) wskazują, że inhibitory SGLT o udowodnionej korzyści dla układu CV (empagliflozyna, dapagliflozyna, kanagliflozyna, sotagliflozyna) są zalecane u pacjentów z cukrzycą typu 2 i miażdżycową chorobą układu krążenia w celu zmniejszenia liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezależnie od początkowej lub docelowej wartości HbA1c i niezależnie od jednocześnie stosowanych leków hipoglikemizujących.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) 2024 Źródło finansowania: brak informacji Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><u>Polskie wytyczne dotyczące postępowania klinicznego u chorych na cukrzycę.</u> Cel leczenia: osiągnięcie i utrzymanie wartości docelowych HbA1c $\leq 7\%$ (≤ 53 mmol/mol), z wyjątkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> HbA1c $\leq 6,5\%$ (≤ 48 mmol/mol): w odniesieniu do cukrzycy typu 1, gdy dążenie do celu nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii i pogorszeniem jakości życia; w przypadku krótkotrwałej cukrzycy typu 2 (< 5 lat); u dzieci i młodzieży, niezależnie od typu choroby, gdy dążenie do celu nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii i pogorszeniem jakości życia; HbA1c 8,0-8,5% (64–69 mmol/l): w przypadku chorych w zaawansowanym wieku z wieloletnią cukrzycą i istotnymi powikłaniami o charakterze makroangiopatii (przebyte zawał serca i/lub udar mózgu) i/lub licznymi chorobami towarzyszącymi, gdy przewidywany czas przeżycia jest krótszy niż 10 lat; HbA1c $< 6,5\%$ (< 48 mmol/mol) u kobiet z cukrzycą przedciążową planujących ciążę; HbA1c $< 6,0\%$ (< 48 mmol/mol) u kobiet będących w II i III trymestrze ciąży, jeśli nie wiąże się z większą częstością hipoglikemii. <p><u>Najważniejsze rekomendacje</u></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 rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2 należy rozważać w pierwszej kolejności inhibitory SGLT2 (flozyny) lub agonistów receptora GLP-1, lub metforminę. 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 nefroprotekcję leków [A]. Terapię skojarzoną w nowo rozpoznanej cukrzycy typu 2 należy rozważyć u pacjentów z wymienionych wyżej grup ryzyka oraz w nasilonej hiperglikemii (HbA1c $\geq 8,5\%$). [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 flozyn, 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 liczych czynników ryzyka w pierwszej kolejności agonistów receptora GLP-1. Wczesna terapia skojarzona metforminą i/lub flozynami i/lub agonistami receptora GLP-1 powinna być w wymienionych powyżej przypadkach rozważana u każdego pacjenta niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego [A]. 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><u>Etap 1. – rozpoczęcie terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> modyfikacja stylu życia polegająca na zmniejszeniu kaloryczności posiłków oraz zwiększeniu aktywności fizycznej do minimum 30–45 minut na dobę w celu redukcji masy ciała,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie farmakologiczne może być inicjowane poprzez monoterapię lub terapię skojarzoną; jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2 należy rozważać w pierwszej kolejności inhibitory SGLT-2, agonistów receptora GLP-1 oraz metforminę, • 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; 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 rozpoznąną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub licznymi czynnikami ryzyka należy rozważyć zastosowanie obu grup leków; agonistów PPAR- γ oraz saksagliptyny nie należy stosować u osób z niewydolnością serca, • skuteczność terapeutyczną wdrożonego leczenia doustnego można ocenić dopiero po kilku tygodniach stosowania, • decyzja o inicjacji terapii skojarzonej w nowo rozpoznanej cukrzycy powinna być w szczególności rozważana u pacjentów z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, 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><u>Etap 2. – intensyfikacja terapii lekami doustnymi lub agonistami receptora GLP-1, lub podwójnym agonistą receptorów GIP/GLP-1:</u></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 lek inkretynowy (inhibitor DPP-4 lub agonista receptora GLP-1, lub podwójny agonista receptorów GIP/ GLP-1), lub pochodna sulfonilomocznika, lub agonista PPAR-g. Wybór leku na każdym etapie powinien uwzględniać schorzenia towarzyszące, w pierwszym rzędzie zdiagnozowaną chorobę układu sercowo-naczyniowego i 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. Efekt ten wykazano w przypadku niektórych inhibitorów SGLT2 i niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1. Wczesna terapia skojarzona flozynami i/lub niektórymi agonistami receptora GLP-1, i/lub metforminą powinna być w wymienionych powyżej przypadkach rozważana u każdego pacjenta niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego. Również w przypadku współistnienia otyłości wskazane jest preferowanie agonisty receptora GLP-1 lub podwójnego agonisty receptorów GIP/GLP-1, lub inhibitorów SGLT-2. Przy dużym ryzyku hipoglikemii należy rozważyć te same grupy leków oraz inhibitor DPP-4 lub agonistę PPAR-y. • modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa lub czterolekowa z zastosowaniem leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: metformina, inhibitory SGLT2, agoniści receptora GLP-1, podwójny agonista receptora GIP/GLP-1, pochodne sulfonilomocznika, inhibitory DPP-4, agonista PPAR-y. Wybór leków na tym etapie opiera się na tych samych przesłankach co na wcześniejszym etapie oraz na ogólnych zasadach kojarzenia leków przeciwhiperglikemicznych. <p><u>Etap 3. – intensyfikacja leczenia poprzez zastosowanie insuliny:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta, przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający, analog ultradługodziałający), z kontynuacją podawania metforminy oraz innych leków doustnych lub agonisty receptora GLP-1 w iniekcjach, lub podwójnego agonisty receptora GIP/GLP-1, zwłaszcza przy współistniejącej otyłości. U pacjentów będących na pierwszej terapii iniekcyjnej, np. insulinie bazowej lub agoniście receptora GLP-1, możliwa jest intensyfikacja przez zastosowanie preparatów złożonych o stałej proporcji insuliny bazowej i agonisty receptora GLP-1. Preparaty te mogą być także pierwszą terapią iniekcyjną. • modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z rekomendowaną kontynuacją podawania metforminy oraz innych leków doustnych (metforminy, leku inkretynowego, agonisty receptora PPAR- γ, inhibitora SGLT-2) lub agonisty receptora GLP-1 w iniekcjach, lub podwójnego agonisty GIP/GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadmiernej masie ciała. Na każdym etapie leczenia należy dążyć do osiągnięcia indywidualnie zdefiniowanego celu glikemicznego, masy ciała oraz innych celów terapii wieloczynnikowej. <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. Wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują na korzyści w zakresie redukcji śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej oraz punktów końcowych sercowo-naczyniowych i nerkowych w wyniku zastosowania niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów SGLT-2.</p>

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 innymi lekami</p> <p>CV – układ sercowo-naczyniowy, PSM – pochodne sulfonylomocznika, TZD – tiazolidynediony (agonista PPAR-γ) *Flozynę lub agonistę receptora GLP-1 należy dodać niezależnie od stopnia złożoności modelu (np. terapia trójlekowa i czterolekowa, złożony model insulinoterapii u każdego pacjenta bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, który nie otrzymywał leków z tych grup</p> <p>Poziom dowodów: A: Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym: • dowody z właściwie przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej • dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloośrodkowej próby klinicznej • dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloośrodkowej próby klinicznej • dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych B: Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym: • dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru • dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case-control) C: Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań: • 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 Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem. E: Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne</p>
<p>American Diabetes Association (ADA) 2024 Źródło finansowania: brak informacji Konflikt interesów: część autorów zadeklarowała konflikt interesów</p>	<p>Rekomendacje dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 u osób dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu należy uwzględniać zdrowe nawyki życiowe, edukację i wsparcie w zakresie samodzielnego zarządzania cukrzycą, unikanie inercji terapeutycznej oraz społeczne uwarunkowania zdrowia [A] • Wybór środków farmakologicznych dla dorosłych z cukrzycą typu 2 powinien być prowadzony w oparciu o podejście zorientowane na osobę i wspólne podejmowanie decyzji. Należy uwzględniać wpływ leczenia na choroby sercowo-naczyniowe i choroby nerek, jego skuteczność, ryzyko hipoglikemii, wpływ na masę ciała, koszty i dostępność, ryzyko działań niepożądanych oraz tolerancję, a także indywidualne preferencje [E] • Plan leczenia obniżającego poziom glukozy powinien uwzględniać podejścia wspierające cele związane z zarządzaniem masą ciała [A] • Należy stosować strategię farmakologiczną, które zapewniają wystarczającą skuteczność do osiągnięcia i utrzymania zamierzonych celów leczenia [A]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Nie należy opóźniać modyfikacji leczenia (intensyfikacji lub deintensyfikacji) u dorosłych, którzy nie osiągają indywidualnych celów leczenia [A] • Plan leczenia i zachowanie związane z przyjmowaniem leków powinny być regularnie oceniane (np. co 3-6 miesięcy) i dostosowywane w razie potrzeby, uwzględniając specyficzne czynniki wpływające na wybór leczenia [E] • Wczesną terapię skojarzoną można rozważyć na początku leczenia, aby skrócić czas do osiągnięcia indywidualnych celów leczenia [A] • U chorych bez chorób sercowo-naczyniowych i/lub nerek zastosowane środki farmakologiczne powinny adresować zarówno indywidualne cele dotyczące glikemii, jak i masy ciała [A] • U chorych, którzy nie osiągnęli swoich indywidualnych celów glikemicznych, wybór kolejnych środków obniżających poziom glukozy powinien uwzględniać indywidualne cele glikemiczne i dotyczące masy ciała, a także obecność innych zaburzeń metabolicznych i ryzyko hipoglikemii [A] • U dorosłych z cukrzycą typu 2, którzy nie osiągnęli swoich indywidualnych celów dotyczących masy ciała, zaleca się dodatkowe interwencje zarządzania masą ciała (np. intensyfikację modyfikacji stylu życia, strukturalne programy zarządzania masą ciała, środki farmakologiczne lub operację metaboliczną, w zależności od potrzeby) [A] • U chorych z ustalonym lub wysokim ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, niewydolnością serca i/lub przewlekłą chorobą nerek plan leczenia powinien obejmować środek lub środki zmniejszające ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i nerek (np. inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2 [SGLT2] i/lub agonista receptora glukagonopodobnego peptydu 1 [GLP-1 RA]) w celu zarządzania glikemią i kompleksowej redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od poziomu HbA1c i z uwzględnieniem czynników specyficznych dla danej osoby [A] • U chorych, którzy mają niewydolność serca (zarówno z obniżoną, jak i zachowaną frakcją wyrzutową), zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 w celu zarządzania glikemią i zapobiegania hospitalizacjom z powodu niewydolności serca [A] • U dorosłych z cukrzycą typu 2, którzy mają niewydolność serca (zarówno z obniżoną, jak i zachowaną frakcją wyrzutową), zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 w celu zarządzania glikemią i zapobiegania hospitalizacjom z powodu niewydolności serca (patrz Sekcja...). • U chorych, którzy mają przewlekłą chorobę nerek (z potwierdzonym szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej [eGFR] wynoszącym 20–60 mL/min na 1,73 m² i/lub albuminurią), powinno się stosować inhibitor SGLT2 w celu minimalizacji progresji CKD, redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zmniejszenia hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Jednakże korzyści glikemiczne ze stosowania inhibitorów SGLT2 są mniejsze przy eGFR <45 mL/min na 1,73 m² [A] • U chorych z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek (eGFR <30 mL/min na 1,73 m²), preferowane jest stosowanie agonisty receptora GLP-1 (GLP-1 RA) do zarządzania glikemią ze względu na niższe ryzyko hipoglikemii oraz redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych [B] • U dorosłych z cukrzycą typu 2 należy rozważyć rozpoczęcie terapii insulinowej niezależnie od wcześniejszej terapii obniżającej poziom glukozy lub stadium choroby, jeśli występują dowody na trwający katabolizm (np. niespodziewana utrata masy ciała), jeśli występują objawy hiperglikemii, lub gdy poziom HbA1c lub glukozy we krwi są bardzo wysokie (tj. HbA1c >10% [>86 mmol/mol] lub glukoza we krwi ≥300 mg/dL [≥16,7 mmol/L]) [E] • Zastosowanie agonisty receptora GLP-1 (GLP-1 RA), w tym podwójnego agonisty polipeptydu insulino-tropowego zależnego od glukozy (GIP) i GLP-1 RA, jest preferowane w stosunku do insuliny [A] • Jeśli stosuje się insulinę, zaleca się terapię skojarzoną z agonistą receptora GLP-1 (GLP-1 RA), w tym podwójnym agonistą GIP i GLP-1 RA, dla większej skuteczności glikemicznej oraz korzystnego wpływu na masę ciała i ryzyko hipoglikemii. Dawkowanie insuliny powinno być ponownie oceniane po dodaniu lub eskalacji dawki agonisty GLP-1 RA lub podwójnego agonisty GIP i GLP-1 RA [A] • Stosowanie leków obniżających poziom glukozy mogą być kontynuowane po rozpoczęciu terapii insulinowej (chyba że są przeciwwskazane lub nietolerowane) dla ciągłych korzyści glikemicznych i metabolicznych (tj. korzyści dla masy ciała, kardiometaboliczne lub nerkowe) [A] • Aby zminimalizować ryzyko hipoglikemii i obciążenie leczenia przy rozpoczynaniu terapii insulinowej u dorosłych z cukrzycą typu 2, należy ponownie ocenić potrzebę i/lub dawkę środków obniżających poziom glukozy z wyższym ryzykiem hipoglikemii (tj. pochodne sulfonilomocznika i meglitynidy) [A] • Podczas terapii insulinowej monitoruj oznaki nadmiernego stosowania insuliny bazalnej, takie jak dawka bazalna przekraczająca 0,5 jednostki/kg/dzień, znaczna różnica glukozy między porą snu a porankiem lub między posiłkami, występowanie hipoglikemii (świadomej lub nieświadomej) oraz duża zmienność glikemii. W przypadku podejrzenia nadmiernego stosowania insuliny bazalnej, należy niezwłocznie przeprowadzić dokładną rewaluację w celu dalszego dostosowania terapii do indywidualnych potrzeb pacjenta [E] • Rutynowo oceniaj wszystkich pacjentów z cukrzycą pod kątem przeszkód finansowych, które mogą utrudniać zarządzanie cukrzycą. Klinicyści, członkowie zespołu opieki diabetologicznej i profesjonaliści ds. usług socjalnych powinni współpracować, gdy jest to odpowiednie i wykonalne, aby wspierać tych pacjentów poprzez wdrażanie strategii zmniejszających koszty, a tym samym poprawiających ich dostęp do opieki opartej na dowodach [E] • U chorych, którzy napotykają na bariery kosztowe, należy rozważyć stosowanie tańszych leków do zarządzania glikemią (tj. metformina, pochodne sulfonilomocznika, tiazolidynodiony i insulina ludzka) w kontekście ich ryzyka hipoglikemii, przyrostu masy ciała, zdarzeń sercowo-naczyniowych i nerkowych oraz innych działań niepożądanych [E] • 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].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Rekomendacje dotyczące farmakoterapii u chorych na cukrzycę typu 2 z chorobą sercowo-naczyniową:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wśród osób z cukrzycą typu 2, które mają ustaloną chorobę sercowo-naczyniową (ASCVD) lub ustaloną chorobę nerek, zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 lub GLP-1 z udowodnionymi korzyściami w zakresie chorób sercowo-naczyniowych jako część kompleksowych planów redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub leczenia obniżającego poziom glukozy [A] • U chorych na cukrzycę typu 2 z ustaloną ASCVD, wieloma czynnikami ryzyka ASCVD lub nefropatią cukrzycową zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 z udowodnionymi korzyściami sercowo-naczyniowymi w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia głównych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i/lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca [A] • U chorych na cukrzycę typu 2 z ustaloną ASCVD lub wieloma czynnikami ryzyka ASCVD zaleca się stosowanie agonisty receptora GLP-1 z udowodnionymi korzyściami sercowo-naczyniowymi w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia głównych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [A] • U chorych na cukrzycę typu 2 z ustaloną ASCVD lub wieloma czynnikami ryzyka ASCVD można rozważyć terapię skojarzoną inhibitorem SGLT2 z udowodnionymi korzyściami sercowo-naczyniowymi i agonistą receptora GLP-1 z udowodnionymi korzyściami sercowo-naczyniowymi w celu dodatkowego zmniejszenia ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i nerkowych [A] • U chorych na cukrzycę typu 2 i z ustaloną niewydolnością serca z zachowaną lub zmniejszoną frakcją wyrzutową zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 (w tym inhibitora SGLT1/2) z udowodnionymi korzyściami w tej populacji pacjentów w celu zmniejszenia ryzyka pogorszenia niewydolności serca i zgonu sercowo-naczyniowego [A] • U chorych na cukrzycę typu 2 i z ustaloną niewydolnością serca z zachowaną lub zmniejszoną frakcją wyrzutową zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 z udowodnionymi korzyściami w tej populacji pacjentów w celu poprawy objawów, ograniczeń fizycznych i jakości życia [A] • U chorych na cukrzycę typu 2 i z bezobjawową niewydolnością serca w stadium B lub z wysokim ryzykiem lub ustaloną chorobą sercowo-naczyniową zaleca się leczenie inhibitorem SGLT (w tym inhibitorem SGLT2 lub SGLT1/2) w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca [A] • U chorych na cukrzycę typu 2 zaleca się stosowanie terapii medycznej zgodnej z wytycznymi dla zawału mięśnia sercowego i objawowej niewydolności serca w stadium C, obejmującej inhibitory ACE/ARB, MRA, inhibitory receptora angiotensyny/neprylizyny, beta-blokery i inhibitory SGLT2, podobnie jak w przypadku terapii zgodnej z wytycznymi dla osób bez cukrzycy [A] <p><i>Poziom dowódów:</i></p> <p><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 wieloośrodkowej próby klinicznej • dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych <p><i>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloośrodkowej próby klinicznej.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloośrodkowej próby klinicznej • 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 błędów (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>American College of Physicians (ACP) 2024</p> <p>Źródło finansowania: ACP</p> <p>Konflikt interesów: część autorów zadeklarowała konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące nowych metod leczenia farmakologicznego u dorosłych chorych na cukrzycę typu 2</p> <p>Rekomendacje zawierają dowody na skuteczność i potencjalne szkody nowych terapii farmakologicznych w celu zmniejszenia ryzyka zgonu z wszystkich przyczyn, chorób sercowo-naczyniowych oraz postępu przewlekłej choroby nerek u dorosłych z cukrzycą typu 2.</p> <p>ACP zaleca dodanie inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2) lub agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, w tym dulaglutyd, eksenatyd, liraglutyd, liksyzenatyd i semaglutyd) do metforminy i modyfikacji stylu życia u dorosłych z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą glikemii (silne zalecenie; dowody wysokiej jakości).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie inhibitoru SGLT-2 w celu zmniejszenia ryzyka zgonu z wszystkich przyczyn, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, postępu przewlekłej choroby nerek oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca. • Stosowanie agonistów GLP-1 w celu zmniejszenia ryzyka zgonu z wszystkich przyczyn, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz udaru mózgu.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Wytyczne ACP odradzają dodawanie inhibitora dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) do metforminy i modyfikacji stylu życia u dorosłych z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą glikemii w celu zmniejszenia zachorowalności i zgonu z wszystkich przyczyn (silne zalecenie; dowody wysokiej jakości).</p> <p>Metformina (o ile nie jest przeciwwskazana) i modyfikacje stylu życia są pierwszymi krokami w leczeniu cukrzycy typu 2. Przy wyborze dodatkowej terapii klinicyści powinni uwzględniać dowody dotyczące korzyści i potencjalnych szkód, obciążenie pacjenta, koszt leków oraz indywidualne preferencje pacjenta, docelową kontrolę glikemii, współistniejące choroby i ryzyko hipoglikemii.</p> <p>Zaleca się priorytetowo dodawanie inhibitorów SGLT-2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz niewydolnością serca lub przewlekłą chorobą nerek. Agoniści GLP-1 powinni być priorytetowo dodawani u pacjentów z cukrzycą typu 2 i zwiększonym ryzykiem udaru lub dla których utrata masy ciała jest ważnym celem leczenia.</p> <p>Specjaliści kliniczni dążą do osiągnięcia poziomu HbA1c w przedziale od 7% do 8% u większości dorosłych z cukrzycą typu 2 oraz zmniejszenia intensywności leczenia farmakologicznego u dorosłych z poziomem HbA1c poniżej 6,5%. Indywidualny cel glikemii powinien opierać się na ryzyku hipoglikemii, oczekiwanej długości życia, czasie trwania cukrzycy, istniejących powikłaniach naczyniowych, głównych chorobach współistniejących, preferencjach pacjenta oraz dostępności zasobów, zdolności do odpowiedniego monitorowania hipoglikemii i innych potencjalnych zagrożeniach.</p> <p>Samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi może być zbędne u pacjentów przyjmujących metforminę w skojarzeniu z inhibitorem SGLT-2 lub agonistą GLP-1.</p> <p>W przypadku, gdy dodanie inhibitora SGLT-2 lub agonisty GLP-1 powoduje odpowiednią kontrolę glikemii, lekarze powinni zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie pochodnymi sulfonilomocznika lub insulinami długo działającymi ze względu na zwiększone ryzyko ciężkiej hipoglikemii.</p> <p>Pochodne sulfonilomocznika oraz insuliny długo działające są mniej skuteczne niż inhibitory SGLT-2 i agoniści GLP-1 w zmniejszaniu śmiertelności i zachorowalności z jakiegokolwiek przyczyny, mogą jednak mieć ograniczoną wartość w kontrolowaniu glikemii.</p> <p>Korzyści i szkody wynikające z dodatkowego leczenia farmakologicznego poza początkowym leczeniem dodatkowym są nieznanne (na przykład pacjent, który otrzymuje metforminę i inhibitor SGLT-2, ale w przyszłości otrzymuje dodatkowy agonistę GLP-1). Ponadto brakuje dowodów klinicznych dotyczących śmiertelności pacjentów, zachorowalności i hospitalizacji oraz dowodów ekonomicznych na stosowanie inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1 jako początkowego leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2.</p> <p>Plany opieki opartej na współpracy powinny uwzględniać zintegrowane działania mające na celu poprawę diety i kontrolę masy ciała, zdrowy sen, aktywność fizyczną, zarządzanie stresem oraz leczenie chorób współistniejących i jednocześnie przyjmowanych leków.</p> <p>Leczenie cukrzycy typu 2 powinno opierać się na współpracy i wyznaczaniu celów przez wszystkich członków zespołu, w tym farmaceutów klinicznych, aby ograniczyć ryzyko polipragmatyzacji i związanych z nią szkód.</p> <p>Systemy opieki zdrowotnej powinny mieć wdrożony proces oceny społecznych czynników ryzyka. Wszystkie odpowiednie podmioty i interesariusze powinni interweniować, aby połączyć dorosłych z cukrzycą typu 2 i niekorzystnymi społecznymi czynnikami ryzyka z usługami społecznymi i społecznościowymi.</p> <p>Obecnie nie ma generycznych inhibitorów SGLT-2 ani agonistów GLP-1, ale takie formułacje mogą stać się dostępne. Lekarze powinni przepisywać leki generyczne, gdy są dostępne, zamiast droższych leków markowych.</p> <p>Lekarze i pacjenci powinni omówić koszt dodatkowego inhibitora SGLT-2 lub agonisty GLP-1 przy wyborze leku z którejkolwiek z tych klas.</p> <p>Lekarze powinni zwracać uwagę na rasę i pochodzenie etniczne pacjentów jako społeczny czynnik ryzyka cukrzycy. Gorsze wyniki zdrowotne cukrzycy typu 2 mogą być pośredniczone przez takie czynniki, jak społeczne determinanty zdrowia.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: Wysoki – pewność, że prawdziwy efekt jest bliski szacunkowi efektu (interwencja „powoduje” efekt); Umiarkowany – pewna estymacja efektu, prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie bliski szacunkowi efektu, ale istnieje znaczna możliwość, że jest on zasadniczo różny (interwencja „prawdopodobnie powoduje” efekt); Niski – pewność co do oszacowania efektu jest ograniczona, prawdziwy efekt może być zasadniczo różny od oszacowania efektu (interwencja „może skutkować” efektem). ACP rekomenduje (silne) – pewność, że korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia lub odwrotnie, dotyczy większości pacjentów i większości okoliczności; ACP sugeruje (warunkowe) – korzyści prawdopodobnie przewyższają ryzyko i obciążenia lub odwrotnie, lecz istnieje znaczna niepewność, dotyczy wielu pacjentów, ale może różnić się w zależności od okoliczności, wartości i preferencji pacjenta. Konflikt interesów: CGC opracowało wytyczne kliniczne zgodnie z metodami opracowywania wytycznych ACP i swoją polityką dotyczącą ujawniania interesów i zarządzania konfliktami interesów. Wszystkie ujawnienia interesów finansowych i intelektualnych zostały ogłoszone, a potencjalne konflikty zostały omówione i zarządzane zgodnie z polityką CGC. Ujawnianie interesów i zarządzanie wszelkimi konfliktami można znaleźć na stronie internetowej ACP.</i></p>
<p>Royal Australian College of General Practitioners RACGP 2024 Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p><u>Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Australijskie Towarzystwo rekomenduje dodanie inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2i) do innych leków obniżających poziom glukozy u dorosłych z cukrzycą typu 2, którzy mają CVD, wiele czynników ryzyka sercowo-naczyniowego* i/lub choroby nerek. • Australijskie Towarzystwo rekomenduje dodanie agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-RA) do innych leków obniżających poziom glukozy u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których występuje CVD, liczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego* i/lub choroby nerek i nie mogą zostać podane leki SGLT2i z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Konflikt interesów: część autorów zadeklarowała konflikt interesów	<p>*czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego definiuje się jako mężczyzn w wieku 55 lat i starsi lub kobiety w wieku 60 lat i starsze z cukrzycą typu 2, którzy mają jeden lub więcej tradycyjnych czynników ryzyka, w tym nadciśnienie tętnicze, dyslipidemię lub palenie tytoniu.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> Silna</p>
<p>American Diabetes Association (ADA) 2023 Źródło finansowania: brak informacji Konflikt interesów: część autorów zadeklarowała konflikt interesów</p>	<p>Leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych</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 osiągnięciu 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/mol]) lub stężenie glukozy we krwi (≥ 300mg/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 • 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 • 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></p> <p><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 wieloośrodkowej próby klinicznej • dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych <p><i>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloośrodkowej próby klinicznej</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloośrodkowej próby klinicznej • 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 błędów (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>American Association Of Clinical Endocrinologists (AACE) 2023 Źródło finansowania: nie dotyczy Konflikt interesów: część autorów</p>	<p>Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych</p> <ul style="list-style-type: none"> • U osób chorych na cukrzycę typu 2 występuje znaczna zachorowalność spowodowana ASCVD, która jest główną przyczyną śmiertelności w tej grupie pomimo zastosowania współczesnej terapii lekami modyfikującymi stężenie lipidów, przeciwpłytkowymi i lekami przeciwnadciśnieniowymi. • Terapeutyczne zmiany stylu życia pozostają podstawowym elementem kontroli glikemii i powinny obejmować zdrowy plan posiłków, regularną aktywność fizyczną i zachowanie zdrowego stylu życia i kontroli masy ciała. • Co ważne, dla niektórych substancji należących do 2 z nowszych klas leków przeciwhiperglikemicznych, GLP-1 RA i SGLT-2i w dużych, międzynarodowych, wieloośrodkowych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zmniejszają ryzyko ASCVD u osób z cukrzycą typu 2 i rozpoznany ASCVD, a także u osób z wysokim ryzykiem ASCVD. Badania CVOT wykazują, że każdy lek

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
zadeklarowała konflikt interesów	<ul style="list-style-type: none"> CV, a niektóre wykazują zmniejszenie częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, poprawę w zakresie przewlekłej choroby nerek, zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu HF i/lub zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru. Wykazano, że trzy z RA GLP-1 RA mają znamienne wpływ na zmniejszenie ryzyka poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), podczas gdy SGLT-2i znamienne zmniejszały ryzyko hospitalizacji z powodu HF, poprawiały wyniki leczenia nerek, a w niektórych przypadkach zmniejszały ryzyko śmierci CV i/lub MACE. Z tego względu, jeśli u osób z cukrzycą typu 2 rozpoznano ASCVD lub są one w grupie wysokiego ryzyka, należy rozpocząć leczenie pierwszego rzutu GLP-1 RA z udowodnioną korzyścią ze strony układu sercowo-naczyniowego (np. liraglutyd, semaglutyd lub dulaglutyd) niezależnie od docelowej wartości HbA1C lub zastosowania innych leków przeciwhiperqlikemicznych, w tym metforminy. Jako alternatywę dla GLP-1 RA, biorąc pod uwagę choroby współistniejące, potencjalne skutki uboczne i/lub preferencje pacjenta, klinicyści mogą zalecić rozpoczęcie SGLT-2i z udowodnioną korzyścią ze strony układu sercowo-naczyniowego, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia MACE lub śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną ASCVD. W przypadku osób z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną ASCVD lub osób z wysokim ryzykiem ASCVD stosowanie SGLT-2i zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu HF niezależnie od podstawowego leczenia przeciwhiperqlikemicznego, terapii CV lub HbA1C, a u osób z HF i/lub przewlekłą chorobą nerek SGLT-2i powinno należy rozpocząć jako terapię pierwszego rzutu. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: brak informacji.</i></p>
<p>Australian Diabetes Society ADS 2024 (Australia) Źródło finansowania: <i>brak informacji</i> Konflikt interesów: <i>brak informacji</i></p>	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące algorytmu zarządzania glikemią w cukrzycy typu 2</p> <p>Wszyscy pacjenci powinni otrzymać edukację dotyczącą środków stylu życia: zdrowej diety, aktywności fizycznej i kontroli masy ciała. Określony, indywidualny cel HbA1c zwykle wynosi ≤ 53 mmol/mol (7,0%), ale powinien być odpowiednio zindywidualizowany.</p> <p>Utrata masy ciała $\geq 10\%$ prawdopodobnie pozwoli na zmniejszenie lub zaprzestanie przyjmowania leków obniżających poziom glukozy. Należy rozważyć intensywne opcje zarządzania masą ciała, w tym: diety niskoenergetyczne lub bardzo niskoenergetyczne z zamiennikami posiłków, farmakoterapię lub chirurgię bariatryczną.</p> <p>Jeśli nie osiągnięto docelowego poziomu HbA1c lub jeśli występuje choroba sercowo-naczyniowa/przewlekła choroba nerek, należy: sprawdzić czy pacjent rozumie samoleczenie, w tym leczenie farmakologiczne; upewnić się, że obecne terapie są klinicznie odpowiednie, w tym choroby współistniejące/terapię wpływające na kontrolę glikemii; sprawdzić przestrzeganie zaleceń lekarskich; ocenić tolerancję, działania niepożądane i ryzyko interakcji.</p> <p><u>Monoterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Metformina, Sulfonylomocznik (alternatywnie), Insulina (rzadziej stosowana), Rzadziej stosowane: akarboza, inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT2, GLP-1RA lub tiazolidynodion. <p>Metformina jest zazwyczaj stosowana w monoterapii, chyba że jest przeciwwskazana lub źle tolerowana.</p> <p><u>Terapia podwójna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SGLT2i, GLP-1 RA, DPP-4i, Sulfonylomocznik (alternatywnie), Insulina (alternatywnie), Rzadziej stosowane: akarboza lub tiazolidynodion. <p>Wybór leczenia polega na dodaniu doustnego środka lub terapii wstrzykiwanej. Wybór terapii podwójnej powinien być podyktowany względami klinicznymi (obecność lub wysokie ryzyko chorób układu krążenia, niewydolności serca, przewlekłej choroby nerek, ryzyka hipoglikemii, otyłości), profilem działań niepożądanych, przeciwwskazaniami i kosztami.</p> <p>Zaleca się dodanie SGLT2i (lub GLP-1RA, jeśli SGLT2i nie jest tolerowany lub przeciwwskazany) do innych leków obniżających poziom glukozy u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których występują również choroby układu sercowonaczyniowego, liczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub choroba nerek.</p> <p>Warunkowo zaleca się dodanie DPP-4i do innych leków obniżających poziom glukozy u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których występuje choroba układu krążenia, wiele czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub choroba nerek, a którym nie można przepisać SGLT2i lub GLP-1RA z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań.</p> <p>Warunkowo zaleca się, aby sulfonylomocznik nie był lekiem pierwszego wyboru i aby w terapii dwulekowej zastosować tometforminę, ponieważ może ona zwiększać ryzyko hipoglikemii.</p> <p>Wiele terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> SGLT2i, GLP-1 RA, DPP-4i, Sulfonylomocznik, Insulina,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>• Rządziej stosowane: akarboza lub tiazolidynodion.</p> <p>Wybór leczenia polega na uwzględnieniu dodatkowego środka doustnego lub GLP-1 RA lub insuliny. Wybór środków powinien być podyktowany względami klinicznymi, jak powyżej. Należy rozważyć przegląd wszelkich poprzednich leków, które nie zmniejszyły HbA1c o $\geq 0,5\%$ po 3 miesiącach i wziąć pod uwagę korzyści glikemiczne i nieglikemiczne.</p> <p>Zaleca się dodanie SGLT2i (lub GLP-1RA, jeśli SGLT2i nie jest tolerowany lub przeciwwskazany) do innych leków obniżających poziom glukozy u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których występują również choroby układu sercowonaczyniowego, liczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub choroba nerek.</p> <p>Warunkowo zaleca się dodanie DPP-4i do innych leków obniżających poziom glukozy u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których występuje choroba układu krążenia, wiele czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub choroba nerek, a którym nie można przepisać SGLT2i lub GLP-1RA z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań.</p> <p><u>Następnie, aby zintensyfikować leczenie w celu osiągnięcia docelowych wartości glikemii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku stosowania metforminy+sulfonilomocznika+DPP-4i należy rozważyć dodanie SGLT2i lub zamiast DPP-4i na GLP-1RA lub SGLT2i. • W przypadku dodania terapii inkretynowej należy zastosować albo DPP4i albo GLP-1RA (nie oba jednocześnie). • Jeśli stosowana jest insulina bazowa, należy rozważyć dodanie SGLT2i lub GLP-1RA lub insuliny bolusowej do posiłków lub zmienić na insulinę gotową/wspólną. • Jeśli stosowana jest metformina+DPP4i+SGLT2i, należy rozważyć dodanie sulfonilomocznika lub insuliny. <p>Wraz ze wzrostem złożoności klinicznej należy rozważyć konsultację specjalisty endokrynologa.</p> <p>Należy w ciągu 3 miesięcy przeanalizować schemat leczenia i jeśli HbA1c nie jest zgodne z celem wzmocnić środki dotyczące stylu życia i przejrzeć strategię zarządzania wagą.</p> <p>Wśród GLP-1 RA wymienia się dulaglutyd, liraglutyd oraz semaglutyd.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: brak informacji.</i></p>
<p>European Society of Cardiology ESC 2023 (Europa)</p> <p>Źródło finansowania: <i>nie dotyczy</i></p> <p>Konflikt interesów: <i>część autorów zadeklarowała konflikt interesów</i></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]. • 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, obciążonych 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></p> <p><i>I – technologia rekomendowana</i></p> <p><i>IIa – technologia powinna być rozważona</i></p> <p><i>IIb – technologia może być rozważona</i></p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><i>A – Metaanalizy, przeglądy systematyczne, wielokrotne badania RCT,</i></p> <p><i>B – Pojedyncze RCT lub duże nierandomizowane badania kliniczne,</i></p> <p><i>C – Konsensus opinii eksperckich, małe badania kliniczne lub badania retrospektywne.</i></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); CGM – system ciągłego monitorowania stężenia glukozy (CGM, z ang. *continuous glucose monitoring*); CKD – przewlekła choroba nerek (ang. chronic kidney disease); CV – sercowo-naczyniowe (ang. cardiovascular); CVD – choroba sercowo-naczyniowa (ang. cardiovascular disease); CVOT – badania oceniające wyniki sercowo-naczyniowe (z ang. *cardiovascular outcomes trial*); DPP-4i – inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (z ang. *dipeptidyl peptidase inhibitors*); 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); HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (z ang. *heart failure with preserved ejection fraction*); 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*); MI – zawał mięśnia sercowego (z ang. *myocardial infarction*); SGLT-2 – inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2; T2D – cukrzyca typu 2; UACR - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu (ang. *urinary albumin-to-creatinine ratio*).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych. W procesie przygotowywania raportu otrzymano 1 opinię od eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Grzegorza Dzidy, Członka Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego oraz jedno stanowisko organizacji pacjenckiej, przekazane przez p. Monikę Kaczmarek, Prezes Zarządu Głównego Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków.

Szczegóły opinii przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida Członek Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<p>Leki ze wszystkich grup są aktualnie stosowane: Bez udokumentowanej kardio i nefroprotekcji: -pochodna sulfonilomocznika, -insulina, -inhibitory DPP-4. Kardio i nefroprotektoryjne są tylko: -inne inhibitory SGLT-2, -agoniści receptora GLP-1. W ramach refundacji tylko w wycinku tego wskazania są obecnie dostępne leki z grupy SGLT-2 i GLP-1, które są rekomendowanym i przez wytyczne PTD 2024 jedynymi terapiami kardio- i nefroprotektoryjnym i do zastosowania u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jak we wskazaniu.</p>
Technologia najtańsza	<p>U pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – którego dotyczy wskazania SGLT-2 (empagliflozyna powinna być dodawana do obecnych leków w celu optymalizacji leczenia)</p>
Technologia najskuteczniejsza	<p>U pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym SGLT-2 i GLP-1 (empagliflozyna powinna być dodawana do obecnych leków w celu optymalizacji leczenia)</p>
Czy rozszerzenie wskazania refundowanego jest uzasadnione klinicznie?	<p>Jak najbardziej uzasadnione, co potwierdzają jednoznacznie algorytmy postępowania w cukrzycy typu 2 (ADA, EASD, PTD). Empagliflozyna jako lek zarówno przeciwhiperglykemiczny jak i zapewniający protekcję sercowo-naczyniowo-nerkową, a w konsekwencji prewencję powikłań przewlekłych (zawały serca, udary, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niewydolność nerek – konieczność dializoterapii i transplantacji nerek. Kosztowne hospitalizacje z powodu niewydolności serca.</p>
Czy w przypadku nieskuteczności terapii dotychczas stosowanej u pacjenta następuje modyfikacja dawkowania leków wchodzących w jej skład?	<p>Metformina stosowana dotychczas zwyczajowo w monoterapii wymaga optymalizacji dawki, gdyż jej skuteczność jest zależna od dawki dobowej (preparaty XR 2g, preparaty IR 3g/doba). Przeszkodą w optymalizacji dawki jest nietolerancja leku (występuje u 20% pacjentów stosujących metforminę).</p>
Czy w przypadku dodania EMPA do terapii dotychczas stosowanej u pacjenta następuje modyfikacja dawkowania leków wchodzących w skład?	<p>Tak – dotyczy to pochodnych sulfonilomocznika – redukcja dawki o 50% lub odstawienie leku. W przypadku insulinoterapii konieczna redukcja dobowej dawki insuliny o 20% (zdarzają się przypadki całkowitego odstawienia insulinoterapii).</p>
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych?	<p>Brak właściwości protekcji narządowej, która jest obecnie zasadniczym celem leczenia cukrzycy typu 2.</p>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<p>Refundacja iSGLT-2 w omawianym wskazaniu zgodnie z wytycznymi PTD, EASD, ESC.</p>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją wnioskowanego produktu w omawianym wskazaniu?	<p>Brak</p>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida Członek Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Brak
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Wskazanie oceniane już stanowi subpopulację w porównaniu do wskazania rejestracyjnego i wytycznych PTD, EASD, ESC i nie należy go zawężać dodatkowo.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Pacjenci ze schorzeniami urologicznymi (przerost prostaty, nietrzymanie moczu, pęcherz nadreaktywny, nawracające zakażenie układu moczowego) – skłonność do zakażeń układu moczowego
Uzasadnienie	Wytyczne PTD 2020 spośród najważniejszych rekomendacji i w klasie [A] mówią: Jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2 należy rozważyć w pierwszej kolejności inhibitory SGLT2 (flozyny) lub agonistów receptora GLP-1, lub metforminę. 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 leków nefroprotekcyny leków. [A] U pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub licznymi czynnikami ryzyka należy rozważyć zastosowanie obu grup leków. Wczesna terapia skojarzona metforminą i/lub flozynami, i/lub agonistami receptora GLP-1 powinna być w wymienionych powyżej przypadkach rozważana u każdego pacjenta niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego. [A]
Inne uwagi	Brak

Tabela 12. Opinia przedstawiciela organizacji pacjenckiej

Pytanie	Monika Kaczmarek, Prezes Zarządu Głównego Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków
Najbardziej dotkliwe objawy, ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.	<p>Cukrzyca wiąże się z szeregiem objawów uporczywych dla pacjenta, takich jak: wzmożone pragnienie, osłabienie i senność, zakażenia skóry lub układu moczowo-płciowego, a dodatkowo jest to choroba postępująca i nieodpowiednio leczona może prowadzić do wielu powikłań m.in. retinopatii, nefropatii, zespołu stopu cukrzycowej czy wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego (udar mózgu, choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze).</p> <p>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. 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)</p> <p>Zalecenia wskazują jednoznacznie, że dla pacjentów z grupy ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i cukrzycowej choroby nerek, ten lek powinien być lekiem pierwszego wyboru w monoterapii bądź powinny być łączone z metforminą. Zmiany w zaleceniach wynikają z ogromnej liczby danych naukowych wskazujących na korzystne działanie tej grupy leków skutkujące zmniejszeniem ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym także ryzyka zgonu z przyczyn kardiologicznych, oraz w zakresie zapobiegania rozwojowi przewlekłej choroby nerek.</p> <p><u>(Pełny tekst: Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2024, czyli ochrona sercowo-naczyniowo-nerkowa z metaboliką w tle, Mariusz Dąbrowski - Lekarz POZ 1/2024 (termedia.pl))</u></p>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<p>Wg zaleceń PTD 2023/2024, jedynie leki z tej grupy 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. Jesteśmy jedynym krajem w UE/EFTA, który nie ma refundacji zgodnej z wytycznymi klinicznymi – mamy najbardziej ograniczoną refundację grupę tych leków, m.in. wskutek tego wciąż jesteśmy krajem, w którym pierwszą przyczyną zgonów Polaków są przyczyny kardiologiczne (35%) a w drugiej kolejności jest onkologia.</p> <p>Na chwilę obecną u pacjenta, aby przejść do kolejnego etapu leczenia lekiem Jardiance, muszą być spełnione takie warunki jak: jeśli obecnie stosowane leczenie (po 3–6 miesiącach) nie pozwala osiągnąć wartości docelowych HbA1c dla danego pacjenta (PTD 2023).</p> <p>Przy doborze terapii i kojarzeniu leków należałoby rozważyć ich wpływ na parametry pozaglikemiczne (ryzyko zgonu, choroby sercowo-naczyniowe, problemy z nerkami, masę ciała, ryzyko hipoglikemii, gospodarkę lipidową itp.) oraz indywidualizować terapię. Wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują na korzyści w zakresie redukcji śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej oraz 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 (PTD 2023).</p>

Pytanie	Monika Kaczmarek, Prezes Zarządu Głównego Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków
	<i>(Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (aotm.gov.pl))</i>
Kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia we wskazaniu podanym na początku formularza:	powinna być finansowana ze środków publicznych: Refundacja tej grupy leków w tym wskazaniu spowodowałaby istotne zmniejszenie śmiertelności i hospitalizacji wśród diabetyków z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – zgodnie z wytycznymi PTD i EASD.
	nie powinna być finansowana ze środków publicznych: Brak argumentów
Subpopulacja, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	Warto podkreślić, że podtrzymany jest wymóg kryterium bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, wobec czego 50% pacjentów, którzy nie spełniają tego kryterium, nie kwalifikuje się do tej refundacji, a u tych, którzy będą się kwalifikować dapagliflozyna będzie zastępowała koszt starszej terapii np. pochodnej sulfonilomocznika lub DPP-4 obecnie refundowanych.
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Rozszerzenie refundacji dla pacjentów w omawianym wskazaniu znacznie zmniejsza ryzyko zachorowalności i śmiertelności związane ze współistniejącymi powikłaniami sercowo naczyniowymi i nerkowymi, (ryzyko śmiertelności wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 jest wyższe i odpowiada za ponad 70% zgonów w tej populacji). Wystąpienie powikłań sercowo-naczyniowych przyczynia się do znaczącego spadku jakości życia pacjentów oraz generuje znaczne obciążenia dla systemów finansowania opieki zdrowotnej oraz opieki społecznej.
Odnośnie, których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii	Dobrze kontrolowana cukrzyca, a co za tym idzie brak jej powikłań, to marzenie i cel każdego pacjenta oraz prowadzącego go lekarza. Tym samym, marzeniem i celem każdego pacjenta i lekarza jest mieć do dyspozycji skuteczne ku temu narzędzia. I te narzędzia są, jednakże bez pomocy Państwa w postaci refundacji pozostają nieosiągalne dla większości zainteresowanych.
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	Pacjenci z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym nie mają obecnie dostępu do refundowanego leczenia zgodnego z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.
Dowody naukowe (badania kliniczne, prace przeglądowe, inne), które powinny zostać uwzględnione w procesie oceny zasadności finansowania wnioskowanej technologii, we wskazaniu podanym na początku formularza	Brak
Inne uwagi	-

Skróty: DPP-4 – inhibitory depeptydolo-peptydazy 4 (ang. *dipeptidyl peptidase-4 inhibitors*), EASD – Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Cukrzycą (ang. *European Association for the Study of Diabetes*), HbA1C – hemoglobina glikowana, PTK – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.09.2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu cukrzycy są: inhibitory α -glukozydazy (akarboza), pochodne sulfonilomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd), pochodne biguanidu (metformina), inhibitory SGLT-2 (empagliflozyna, dapagliflozyna, kanagliflozyna), agoniści GLP-1 (dulaglutyd, liksysenatyd w skojarzeniu z insuliną glarginę], semaglutyd), inhibitory DPP-4 (sitagliptina; wildagliptyna), glukagon i insuliny.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej

Tabela 13. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Grupa limitowa	Substancje czynne w ramach grupy
14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	<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 sulfonilomocznika	<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"> • Glucagoni hydrochloridum
251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny	<ul style="list-style-type: none"> • Canagliflozinum • Dapagliflozinum • Empagliflozinum
252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> • Insulinum glarginum + Lixisenatidum • Semaglutidum
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; HbA1C – hemoglobina glikowana

Produkt Jardiance (empagliflozyna), zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia jest finansowany w ramach refundacji aptecznej w grupie limitowej 251.0: Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny (odpłatność 30%) oraz wydawany bezpłatnie pacjentom powyżej 65 r. ż. (w ramach wykazu D2).

Należy zaznaczyć, że w grupie limitowej 251.0: Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny znajdują się również produkty lecznicze: Invokana (canagliflozinum) oraz Forxiga (dapagliflozinum).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 14. 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 sulfonilomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd), pochodne biguanidu (metformina), inhibitory SGLT-2 (empagliflozyna, dapagliflozyna, kanagliflozyna), agoniści GLP-1 (dulaglutyd, liksyzenatyd [w skojarzeniu z insuliną glarginę], semaglutyd), inhibitory DPP-4 (sitagliptyna; wildagliptyna), glukagon i insuliny</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 HbA1c $\geq 7\%$ oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 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>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 oraz chorych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą, ale z HbA1c 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 sulfonilomocznika oraz insuliny i jej analogi. Należy zaznaczyć, że refundacją w tej nowej, wnioskowanej populacji refundacyjnej dla empagliflozyny nie są objęte inne inhibitory SGLT-2 oraz agoniści receptora GLP-1 oraz skojarzenie liksyzenatyd + insulina glargine. Pozostałe inhibitory SGLT-2 są obecnie refundowane w populacji tożsamej z obecną populacją refundacyjną dla empagliflozyny i nie są finansowane ze środków publicznych u chorych stanowiących nową wnioskowaną populację refundacyjną dla empagliflozyny. Z kolei refundowane preparaty agonistów receptora GLP-1 – dulaglutyd i semaglutyd oraz skojarzenie liksyzenatyd + insulina glargine, 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 HbA1c $\geq 7,5\%$, 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. Refundacją w warunkach polskich objęte są także inhibitory DPP-4, a 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 HbA1c $> 7\%$ (przez co najmniej 3 miesiące) lub w we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. 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 2024, AACE 2023).</p>	Komentarz analityków znajduje się poniżej tabeli

Skróty: BMI – wskaźnik masy ciała; CVD – choroba sercowo-naczyniowa (ang. *cardiovascular disease*); DPP-4 – inhibitory dipeptydlo-peptydazy 4 (ang. *dipeptidyl peptidase-4 inhibitors*); GLP-1 – peptyd glukagopodobny 1; HbA1C – hemoglobina glikowana; PPAR– receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów (ang. *peroxisome proliferator-activated receptor*); SGLT-2 – inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2.

Jako komparator dla empagliflozyny wskazano 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 jej analogi.

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 empagliflozyna + metformina vs. metformina + pochodne sulfonilomocznika, 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, wildagliptyna) w schematach dwu- i wielolekowych we wnioskowanej populacji (np. pacjentów z dużym ryzykiem hipoglikemii).

W odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych wnioskodawca wskazuje, iż określenie komparatora poprzez zoptymalizowane standardowe leczenie przeciwcukrzycowe, ustalone dla pacjenta w sposób zindywidualizowany w pełni oddaje aktualną praktykę kliniczną i nie wyklucza się możliwości porównania z refundowanymi schematami dwulekowymi. Zaznaczono również, 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).*

W odniesieniu do porównania z innymi flozynami należy wskazać, że pozostałe inhibitory SGLT-2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna) refundowane są we wskazaniu częściowo pokrywającym się z wnioskowanym (u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5%). 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 \geq 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym). W związku z tym kanagliflozyna, dulaglutyd i semaglutyd nie stanowią refundowanych komparatorów dla empagliflozyny w nowym rozszerzonym wskazaniu tj. u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glukozy leczonych co najmniej jednym lekiem. 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. Zaznaczyć należy, że trakcie procedowania niniejszego wniosku, ocenie Agencji podlega również wniosek dotyczący dapagliflozyny (Forxiga). W październiku 2024 r. ocenie podlegał również dulaglutyd (produkt Trulicity) we wskazaniu: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,0%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym¹⁴.

W odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych wnioskodawca wskazuje m.in.: *W odniesieniu do proponowanej w piśmie możliwości porównania z innymi flozynami należy wskazać, że w momencie opracowywania przedłożonych analiz wnioskodawca nie posiadał wiedzy dotyczącej trwających ocen dla tych leków. Również w chwili obecnej wiedza ta pochodzi jedynie z wzmianki w piśmie, gdyż na stronie BIP AOTMiT nie widnieją wskazania, w których o rozszerzenie refundacji ubiegają się omawiane produkty lecznicze zawierające flozyny (...).*

Ponadto ujednoczanie wskazań w poszczególnych populacjach dla flozyn jako klasy leków wskazuje, że w podejściu Ministra Zdrowia są one traktowane jako równorzędne. Zatem problemem decyzyjnym nie jest czy w nowej populacji refundacyjnej, poszerzonej o zapisy odnośnie HbA1c i liczby leków towarzyszących, należy refundować empagliflozynę czy dapagliflozynę, ale czy empagliflozyna jako przedstawiciel klasy leków (i ogólnie flozyny) powinny być refundowane. Dapagliflozyna obecnie podlega ocenie w AOTMiT, ale jednocześnie nie jest jeszcze refundowana w analogicznej do wnioskowanej populacji, więc choć potencjalnie (jak pozostałe flozyny) może mieć w przyszłości poszerzone wskazanie, na chwilę obecną nie stanowi formalnie komparatora w ocenianej populacji. Niemniej jednak, ogólnie inhibitory SGLT-2 są traktowane w wytycznych jako jedna grupa, o podobnej skutecznością (...) co ma odzwierciedlenie również w obecnej praktyce refundacyjnej nie należy się więc spodziewać istotnych różnic pomiędzy tymi terapiami w poszerzonej populacji.

¹⁴ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8681-163-2024-zlc>

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 hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, rozumianym jako potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka (wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość), w związku z proponowanym rozszerzeniem populacji refundacyjnej o chorych stosujących jeden lek hipoglikemizujący oraz chorych z HbA1c $\geq 7\%$ i $< 7,5\%$.

Szczegóły w poniższej z tabeli.

Tabela 15. 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 stosujący jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą (HbA1c $\geq 7\%$ i $< 7,5\%$) oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka (wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość) 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z cukrzycą typu 2 bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego 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 	Wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem względem istniejącego wskazania refundacyjnego dla empagliflozyny (EMPA).
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. <i>Standard of Care</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> interwencja inna niż zdefiniowana dopuszczono badania z zastosowaniem także dawki 20 mg, pod warunkiem wyróżnienia wyników w podgrupie dawki docelowej 	-
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 rozdziale 3.6

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
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 za-kończony zgonem) ○ zdarzenia sercowo-naczyniowe nie-zakończone zgonem (w tym zawał serca, udar, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej) ○ zgon niezależnie od przyczyny (śmiertelność ogólna) ○ niewydolność serca ○ zdarzenia mikronaczyniowe ○ hospitalizacje ○ kontrola glikemii ○ kontrola masy ciała, ciśnienia tętniczego, lipidogramu, leczenia przeciw-zakrzepowego ○ utrzymanie czynności nerek ○ jakość życia • bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> • badania nieukierunkowane na ocenę punktów końcowych o największej istotności klinicznej, tj. 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 sercowonaczyniowych (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 • 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 lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oceniające opisywaną interwencję oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT dotyczących analizowanej interwencji 	<ul style="list-style-type: none"> • badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków i analizy ekonomiczne; abstrakty doniesień konferencyjnych do badań pełnotekstowej 	-

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*)

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

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych przeszukano podstawowe bazy informacji medycznej: Medline (via PubMed), Embase, 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 celem identyfikacji nieopublikowanych badań.

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. *suspec-ted adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 1 sierpnia 2024 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 15-16.10.2024 r. W ramach wyszukiwania, nie odnaleziono dodatkowych publikacji.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne EMPA-REG OUTCOME oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny (+standardowa terapia) vs PLC (+ standardowa terapia) w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 i ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Ponadto, w wyniku wyszukiwania opracowań wtórnych do analizy włączono 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą:

- Aronow 2017 – celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny w zakresie zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z cukrzycą typu 2,
- Jiang 2022 – celem przeglądu było porównanie względnej skuteczności obecnie stosowanych i badanych leków z klasy inhibitorów SGLT-2 na zdarzenia sercowo-naczyniowe w leczeniu cukrzycy typu 2.
- Li 2023 – celem przeglądu była ocena efektów sercowo-naczyniowych oraz bezpieczeństwo sotagliflozyny (w dawkach 200 mg oraz 400 mg) stosowanej w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz niewydolnością serca lub sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka, w porównaniu do empagliflozyny (dawki: 10 mg i 25 mg) i dapagliflozyny (10 mg).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Populacja badania EMPAREG-OUTCOME obejmowała osoby chore na cukrzycę typu 2, u których dotychczasowe postępowanie nie było wystarczające do uzyskania kontroli glikemii, jednocześnie obciążone wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Badanych przydzielono losowo do grupy otrzymujące empagliflozynę w dawce 10 lub 25 mg bądź placebo w proporcji 1:1:1. Leki dołączano do dotychczasowej terapii hipoglikemizującej. Po upływie 12 tygodni od randomizacji, celem uzyskania kontroli glikemii na poziomie docelowym dla danego pacjenta leczenie towarzyszące mogło być modyfikowane i liczba leków mogła ulegać zmianom.

Do badania włączano pacjentów wcześniej leczonych farmakologicznie, u których dotychczasowe postępowanie farmakologiczne obejmowało dowolne leki hipoglikemizujące, jak również chorych nieleczonych farmakologicznie, u których dotychczas stosowano wyłącznie dietę i ćwiczenia fizyczne. Z badania wyłączano chorych ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, body mass index) powyżej 45 kg/m², wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (GFR, glomerular filtration rate) poniżej 30 ml/min/1,73 m² lub HbA1c poza zakresem 7–10%. U wszystkich chorych stosowano niezmienną terapię hipoglikemizującą w czasie 12 tygodni poprzedzających randomizację. Pacjenci z wartościami HbA1C w zakresie 7,0%-8,0% stanowili odpowiednio 43,6% i 44,1% włączonych do grup EMPA i STD-PBO.

Wysokie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych zdefiniowano 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.

Charakterystykę badanie EMPA-REG OUTCOME przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Skrótowa charakterystyka badania EMPA-REG OUTCOME włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>EMPA-REG OUTCOME</p> <p><u>Publikacje pełnotekstowe:</u> Zinman 2014, Zinman 2015, Zinman 2017, Fitchett 2016, Inzucchi 2018, Inzucchi 2020, McGuire 2020, Wanner 2016</p> <p><u>Abstrakty i materiały konferencyjne:</u> George 2017, Jurišić-Eržen 2016, Jurišić-Eržen 2016a, Fitchett 2016a, Neeland 2016, Neeland 2016b, Scherthner 2016, Scherthner 2016a, Wanner 2016a, Zinman 2015a, Inzucchi 2015.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim oraz Eli Lilly</p>	<p><u>Typ badania:</u> Prospektywne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, w układzie równoległym, z kontrolą placebo, międzynarodowe (42 krajów, w tym w Polsce), wieloośrodkowe (592 ośrodków).</p> <p><u>Typ randomizacji:</u> randomizacja komputerowa w blokach do 3 grup leczenia w stosunku 1:1:1 (EMPA 10, EMPA 25 oraz STD+PLC)</p> <p><u>Hipoteza:</u> testowanie hierarchicznie^A – 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 zaślepienia: <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. 1 x 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, 	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <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: <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 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <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 <p><u>Drugorzędowy punkt końcowy:</u></p> <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"> zgon (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

	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<p>udział w badaniu, lub zmiana dawkowania hormonów tarczycy w ciągu 6 tygodni poprzedzających wyrażenie zgody na udział w badaniu</p> <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 skuteczności^{###} (n=0; 0%), inne (n=125; 5,3%), dane zaginione (n=4; 0,2%) 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%) 	<p>(dodanie leku przeciwzakrzepowego)</p> <ul style="list-style-type: none"> utrzymanie czynności nerek (zmiany eGFR, zmiany stężenia kwasu moczowego) bezpieczeństwo
--	--	--	---

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; HbA1c – 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 tylko 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 hipoglikemizującymi poziom HbA_{1c} mieścił się w przedziale od $\geq 7,0\%$ do $\leq 9,0\%$, natomiast w grupie stosującej wyjściowo terapię lekami hipoglikemizującymi poziom HbA_{1c} mieścił się w przedziale od $\geq 7,0\%$ do $\leq 10,0\%$

#na podstawie publikacji Zinman 2025, Suplementary data, Section H

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

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 5 AKL wnioskodawcy. Charakterystyka uwzględnionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych Aronow 2017, Li 2023 oraz Jiang 2022 została uwzględniona 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 RoB2 (Cochrane Risk of Bias 2), które służy do oceny ryzyka występowania błędu systematycznego.

Ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich punktów końcowych za wyjątkiem parametrów laboratoryjnych i parametrów związanych z masą ciała uznano za niskie. Dla parametrów laboratoryjnych i parametrów związanych z masą ciała przyjęto średnie ryzyko występowania błędu systematycznego.

Szczegółowe wyniki oceny przedstawia tabela poniżej.

Tabela 17. 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
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, Jiang 2022 oraz Li 2023 wnioskodawca ocenił za pomocą skali AMSTAR 2. Wszystkie przeglądy charakteryzowały się krytycznie niską oceną wiarygodności.

Szczegółowe wyniki oceny przedstawiono w rozdziale 3. AKL Wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- W uwzględnianym badaniu podgrupy chorych wyróżnionych ze względu na stężenie wyjściowe HbA_{1c} 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 HbA_{1c} wynoszącym $\geq 7\%$ do $< 7,5\%$ - niemniej jednak, wynik dla podgrupy chorych z HbA_{1c} 7%-8% wydaje się dobrym przybliżeniem poszukiwanej populacji docelowej. Pacjenci z wartościami HbA_{1c} w zakresie 7,0%-8,0% stanowili odpowiednio 43,6% i 44,1% włączonych do grup EMPA i STD-PBO włączonych do badania EMPA-REG OUTCOME, a dostępne wyniki wskazywały na co najmniej podobny efekt w tej grupie w odniesieniu do populacji MITT;
- W ramach analizy rozpatrywano podgrupy chorych wyróżnionych pod względem liczby stosowanych wyjściowo leków hipoglikemizujących, szczególnie chorych otrzymujących tylko 1 lek przeciwcukrzycowy, o których powiększy się program lekowy (ogółem w badaniu takich chorych było około 30%). Wyniki w takiej podgrupie nie były jednak prezentowane (po rozpoczęciu badania leczenie towarzyszące mogło być modyfikowane u pacjenta zgodnie z protokołem i liczba leków mogła ulegać zmianom), szczegółowej ocenie poddano natomiast rodzaj towarzyszącego leczenia hipoglikemizującego (stosowanie poszczególnych klas leków doustnych i insulin).
- 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 poddawanymi wyłącznie terapii standardowej w tych podgrupach. Z uwagi jednak na bardzo dużą liczebność próby oraz bardzo dobre zbalansowanie charakterystyk wyjściowych obserwowane w populacji mITT można oczekiwać, że istotne różnice wyjściowe nie wystąpiły także we wspomnianych subpopulacjach chorych, zwłaszcza, że odsetek pacjentów z monoterapią wyjściowo wynosił ok. 30%, a 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 wynikał z zaplanowanego, eksploracyjnego charakteru analiz wszystkich punktów końcowych poza 3P-MACE i 4P-MACE. Eksploracyjny status analiz stanowi jednak ograniczenie wiarygodności wniosków dotyczących większości ocenianych punktów końcowych.

- Wyniki analiz przeprowadzonych z wyodrębnieniem dziennej dawki empagliflozyny w wielkości 10 mg, a także porównania w zaprezentowanych w niniejszym raporcie subpopulacjach charakteryzowały się ograniczoną mocą statystyczną w stosunku do porównania głównego (tj. porównania grupy obejmującej wszystkich chorych leczonych empagliflozyną względem grupy kontrolnej), stąd wnioskowanie o braku rzeczywistych różnic, w sytuacji niespełnienia kryterium istotności statystycznej $\alpha = 0,05$, charakteryzuje się ograniczoną wiarygodnością, wynikającą ze zwiększonego ryzyka niewykrycia pozytywnego bądź negatywnego wpływu 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.

- Cześć 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.

- 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 makro-albuminurii oraz w przypadku których dostępne były wyjściowo (i w toku badania) wyniki określonych parametrów laboratoryjnych (stężenie kreatyniny w osoczu i ACR). Takie zdefiniowanie populacji do oceny rozwoju i progresji uszkodzenia nerek wydaje się być klinicznie uzasadnione, niemniej każda dodatkowa selekcja chorych po randomizacji związana jest ze zwiększonym ryzykiem błędu systematycznego. Ocenę w zawężonej próbie przeprowadzono też w przypadku oceny części wyników surogatowych, m.in. zmian stężenia FPG i wskaźników kontroli masy ciała. Przyczyna zmniejszonej liczebności próby nie została wyjaśniona w materiałach źródłowych, można przypuszczać, że wynikała z niedostępności analizowanych pomiarów dla niektórych pacjentów.

- 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:

- W analizie głównych wyników badania z randomizacją EMPA-REG OUTCOME (analiza w populacji mITT - porównanie EMPA vs STD+PBO) korzystano z danych publikacji pełnotekstowych oraz zawartych w doniesieniach konferencyjnych, [redacted] wykorzystano do uzupełnienia wyników uzyskanych w subpopulacjach pacjentów uznanych za interesujące z uwagi na charakter wniosku refundacyjnego (a więc wyróżnione z uwagi na towarzyszące leczenie przeciwcukrzycowe oraz wyjściowe stężenie HbA1c, co daje informacje dla grup chorych poszerzających populację dotychczas objętą refundacją empagliflozyny, a mianowicie chorych stosujących tylko jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczającą kontrolowaną cukrzycą, ale z HbA1c $\geq 7\%$ do $< 7,5\%$ oraz wyników, które zostały przedstawione w publikacjach nieprecyzyjnie (surogatowe punkty końcowe: ciśnienie krwi, stężenie cholesterolu i kwasu moczowego). W analizie własnej nie uwzględniono natomiast wyników uzyskanych w populacji mITT dla punktów końcowych, których nie analizowano w żadnej z dostępnych publikacji lub doniesieniu konferencyjnym – z czego wynika ryzyko przedstawienia wyników niepełnych dla populacji mITT. Należy jednak mieć na uwadze, że problem ten dotyczy tylko nielicznych punktów końcowych, o charakterze surogatowym.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- 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 przez pozostałe kryteria wskazania refundacyjnego (populacja pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą bez potwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej charakteryzująca się 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 EMPA-REG OUTCOME wskazano odsetki pacjentów stosujących poszczególne leki przeciwcukrzycowe w ramach monoterapii oraz terapii skojarzonej. Przy czym nie raportowano odrębnych wyników dotyczących podgrup pacjentów w zależności od liczby stosowanych wyjściowo leków hipoglikemizujących i stosowanego schematu leczenia (np. 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 wpływ empagliflozyny na punkty końcowe – bez względu na dawkowanie (analiza główna badaniu). 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 mniejsze 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 ściślejszej kontroli glikemii, dawkę można zwiększyć do 25 mg raz na dobę. Maksymalna dawka dobową to 25 mg.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono główne 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. Przedstawiono również wyniki w zależności o wyjściowego poziomu HbA1c¹⁵.

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 w podziale na stosowane leczenie towarzyszące, ze względu na brak raportowania w badaniu EMPA-REG OUTCOME szczegółowych wyników w odniesieniu do linii leczenia, rodzaju i liczby stosowanych leków w poszczególnych schematach.

Szczegółowe wyniki znajdują się w rozdziale 5 AKL Wnioskodawcy.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

EMPA-10 + STD vs PLC + STD

I-rzędowy punkt końcowy: 3P-MACE - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, pierwsze wystąpienie zawału serca (niezakończony zgonem, z wyłączeniem zawału niemego) lub niezakończony zgonem udaru 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 18. Pierwszorzędowy punkt końcowy – 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						

¹⁵ Zgodnie z informacją podaną w AKL wnioskodawcy, w ramach badania EMPA-REG OUTCOME dostępne były dane dla podgrupy chorych wyróżnionych ze względu na stężenie wyjściowe HbA1c, ale z różnymi progami, w tym 7% oraz 8%

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

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 19. 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

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 20. 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 21. 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 niedokrwienne	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 22. 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 23. 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 leczenia 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 24. HbA1c, FPG, masa ciała – EMPA-10 vs. PLC (badanie EMPA-REG OUTCOME), okres obserwacji 164 tygodnie, publikacja Schernthaler 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 25. Modyfikacja lub intensyfikacja terapii hipoglikemicznej – EMPA-10 + STD vs. PLC + STD (badanie EMPA-REG OUTCOME), mediana okresu leczenia = 2,6 roku, publikacja Schernthaler 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)

Charakterystyka wyjściowa	EMPA-10 N = 2 345 n(%)	PLC N = 2 333 n(%)	RR [95%CI]*	RD [95%CI]*	NNT
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 między grupami 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 poddawany 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 zgonu sercowo-naczyniowego lub rozpoczęcia stosowania diuretyków pętlowych. Dla wymienionych punktów końcowych. Spójne wyniki uzyskano w analizie z wyodrębnieniem grup leczonych w dawce dziennej 10 mg empagliflozyny.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 26. Zestawienie głównych wyników badania EMPA-REG OUTCOME – skuteczność kliniczna (źródło: AKL wnioskodawcy)

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)					
<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u> 3P-MACE poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar	490/4687 (10,5)	243/2345 (10,4)	282/2333 (12,1)	0,86 (0,74; 0,99); non-inferiority: p < 0,001 superiority: p = 0,04	0,85 (0,72; 1,01), p = 0,07
<u>Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy:</u> 4P-MACE poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	599/4687 (12,8)	300/2345 (12,8)	333/2333 (14,3)	0,89 (0,78; 1,01); non-inferiority: p < 0,001 superiority: p = 0,08	0,89 (0,76; 1,04), p = 0,15
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 niedokrwieny	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 wyłąc. śmierci. 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)	-

Punkt końcowy	EMPA + STD	EMPA 10 mg + STD	STD+PLC	EMPA vs STD+PLC	EMPA 10 mg vs STD+PLC
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)	-
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

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 m 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.

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.

W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano, że leczenie EMPA-10 + STD w porównaniu z PLC + STD związane jest z IS mniejszym ryzykiem wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych (RR=0,90 [0,81; 1,00¹⁶], p=0,0443) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=0,88 [0,82; 0,95], p=0,0005).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Ocena bezpieczeństwa – EMPA-10 + STD vs. STD + PLC, źródło: AKL wnioskodawcy

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 AE	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 AE	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	-
AE 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 (-0,10; 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	-

¹⁶ Wynik na granicy poziomu istotności statystycznej

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]
Zakażenie narządów płciowych	153 (6,5)	42 (1,8)	3,62 (2,59; 5,07)	<0,000 1	0,05 (0,04; 0,06)	<0,000 1	22 (18; 28)
u mężczyzn†	89 (5,4)	25 (1,5)	3,62 (2,33; 5,61)	<0,000 1	0,03 (0,03; 0,05)	<0,000 1	26 (20; 38)
u kobiet††	64 (9,2)	17 (2,6)	3,55 (2,10; 6,00)	<0,000 1	0,07 (0,0; 0,09)	<0,000 1	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, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zgonu raportowanego jako zdarzenie niepożądane, zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia. Brak różnic między ocenianymi grupami 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.

Szczegóły przedstawiono w niniejszej tabeli.

Tabela 28. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; EMPA + PLC vs STD+PLC (mITT); badanie EMPA-REG OUTCOME (źródło: AKL wnioskodawcy).

Punkt końcowy	EMPA +STD n (%), N=4687	PLC+STD n (%), N=2333	EMPA+STD vs PLC+STD RR (95% CI)	EMPA+STD vs PLC+STD NNT
Zdarzenie niepożądane (dowolne)	4230 (90,2)	2139 (91,7)	0,98 (0,97; 1,00) p = 0,0450	NNT = 70 (36; 3449)

Punkt końcowy	EMPA +STD n (%), N=4687	PLC+STD n (%), N=2333	EMPA+STD vs PLC+STD RR (95% CI)	EMPA+STD vs PLC+STD NNT
Poważne zdarzenie niepożądane (severe adverse event)	1100 (23,5)	592 (25,4)	0,92 (0,85; 1,01) p = 0,0775	-
Ciężkie zdarzenie niepożądane (serious adverse event)	1789 (38,2)	988 (42,3)	0,90 (0,85; 0,96) p = 0,0007	NNT = 24 (16; 58)
Ciężkie zdarzenie niepożądane – zgon	176 (3,8)	119 (5,1)	0,74 (0,59; 0,92) p = 0,0083	NNT = 75 (42; 334)
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	813 (17,3)	453 (19,4)	0,89 (0,81; 0,99) p = 0,0329	NNT = 49 (25; 745)
Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI)				
Potwierdzony epizod hipoglikemii	1303 (27,8)	650 (27,9)	1,00 (0,92; 1,08) p = 0,9573	-
Potwierdzony epizod hipoglikemii wymagający pomocy medycznej	63 (1,3)	36 (1,5)	0,87 (0,58; 1,31) p = 0,5057	-
Zakażenie dróg moczowych	842 (18,0)	423 (18,1)	0,99 (0,89; 1,10) p = 0,8641	-
Zakażenie dróg moczowych (mężczyźni); N odpowiednio 3336 vs 1653 vs 1683 vs 1680	350 (10,5)	158 (9,4)	1,12 (0,93; 1,33) p = 0,2297	-
Zakażenie dróg moczowych (kobiety); N odpowiednio 1351 vs 693 vs 659 vs 653	492 (36,4)	265 (40,6)	0,90 (0,80; 1,01) p = 0,0686	-
Powikłane zakażenie dróg moczowych	82 (1,7)	41 (1,8)	1,00 (0,69; 1,44) p = 0,9811	-
Zakażenie dróg moczowych	29 (0,6)	16 (0,7)	0,90 (0,49; 1,66) p = 0,7402	-
Urosepsa (posocznica moczowa)	17 (0,4)	3 (0,1)	2,82 (0,83; 9,62) p = 0,0975	-
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	13 (0,3)	4 (0,2)	1,62 (0,53; 4,96) p = 0,3997	-
Przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek	10 (0,2)	10 (0,4)	0,50 (0,21; 1,19) p = 0,1182	-
Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	8 (0,2)	6 (0,3)	0,66 (0,23; 1,91) p = 0,4473	-
Zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	2 (0,1)	0,10 (0,00; 2,07) p = 0,1364	-
Zakażenie nerek	4 (0,1)	2 (0,1)	1,00 (0,18; 5,43) p = 0,9959	-
Grzybicze zakażenie dróg moczowych	3 (0,1)	0 (0,0)	3,49 (0,18; 67,44) p = 0,4089	-
Bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	1 (0,0)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2713	-
Zapalenie pęcherza moczowego wywołane przez pałeczkę okrężnicy	0 (0,0)	1 (0,0)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2713	-
Zakażenie dróg moczowych wywołane przez pałeczkę ropy błękitnej	1 (0,0)	0 (0,0)	1,49 (0,06; 36,65) p = 0,8059	-
Gruczołowe zapalenie pęcherza moczowego	1 (0,0)	0 (0,0)	1,49 (0,06; 36,65) p = 0,8059	-
Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	1 (0,0)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2713	-

Punkt końcowy	EMPA +STD n (%), N=4687	PLC+STD n (%), N=2333	EMPA+STD vs PLC+STD RR (95% CI)	EMPA+STD vs PLC+STD NNT
Zapalenie nerek	1 (0,0)	0 (0,0)	1,49 (0,06; 36,65) p = 0,8059	-
Zakażenie narządów płciowych	301 (6,4)	42 (1,8)	3,57 (2,59; 4,91) p < 0,0001	NNH = 22 (19; 27)
Zakażenie narządów płciowych (mężczyźni); N odpowiednio 3336 vs 1653 vs 1683 vs 1680	166 (5,0)	25 (1,5)	3,34 (2,21; 5,07) p < 0,0001	NNH = 29 (23; 40)
Zakażenie narządów płciowych (kobiety); N odpowiednio 1351 vs 693 vs 659 vs 653	135 (10,0)	17 (2,6)	3,84 (2,34; 6,30) p < 0,0001	NNH = 14 (11; 19)
Zmniejszenie objętości płynów	239 (5,1)	115 (4,9)	1,03 (0,83; 1,28) p = 0,7593	-
Ostra niewydolność nerek	246 (5,2)	155 (6,6)	0,79 (0,65; 0,96) p = 0,0177	NNT = 72 (39; 501)
Ostre uszkodzenie nerek	45 (1,0)	37 (1,6)	0,61 (0,39; 0,93) p = 0,0228	NNT = 160 (84; 2123)
Obrzęk	212 (4,5)	216 (9,3)	0,49 (0,41; 0,59) p < 0,0001	NNT = 22 (17; 30)
Cukrzycowa kwasica ketonowa	4 (0,1)	1 (0,0)	1,99 (0,22; 17,80) p = 0,5378	-
Incydent zakrzepowo-zatorowy	30 (0,6)	20 (0,9)	0,75 (0,42; 1,31) p = 0,3096	-
Złamanie kości	179 (3,8)	91 (3,9)	0,98 (0,76; 1,25) p = 0,8672	-
Hiperkaliemia	93 (2,0)	78 (3,3)	0,59 (0,44; 0,80) p = 0,0006	NNT = 74 (46; 190)

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 wnioskodawcy włączono 3 opracowania wtórne (przeglądy systematyczne) – Aronow 2017, Jiang 2022 oraz Li 2023. W ramach powyższych przeglądów nie uwzględniono dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach wyszukiwania wnioskodawcy, spełniających przy tym przyjęte kryteria włączenia.

Celem opracowania przeglądu Aronow 2017 było porównanie skuteczności empagliflozyny w zakresie śmiertelności i zachorowalności z przyczyn sercowo-naczyniowych w cukrzycy typu 2 do placebo lub innych leków przeciwcukrzycowych (metformina, glimepiryd, linagliptyna, sitagliptyna). Do badania włączono 11 metaanaliz, publikacje oraz materiały zawierające nieopublikowane dane, obejmujące wyniki z 29 badań RCT i jedno nierandomizowane badanie. Wykazano, że empagliflozyna 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.

W przeglądzie *Li 2023* oceniano efekty sercowo-naczyniowe oraz bezpieczeństwo sotagliflozyny (w dawkach 200 mg oraz 400 mg) stosowanej w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz niewydolnością serca lub sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka, w porównaniu do empagliflozyny (dawki: 10 mg i 25 mg) i dapagliflozyny (10 mg). Do przeglądu włączono 11 badań RCT, w tym badanie EMPA-REG OUTCOME.

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

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. 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 <u>Cel przeglądu:</u> porównanie skuteczności empagliflozyny w zakresie śmiertelności i zachorowalności z przyczyn sercowo-naczyniowych w cukrzycy typu 2.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie podano źródeł finansowania przeglądu.</p>	<p><u>Przeгляд systematyczny z metaanalizą:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeszukane bazy danych: PubMed, EMBASE, Cochrane Library, clinicaltrials.gov i PharmPendium (do maja 2017); Populacja: dorośli z cukrzycą typu 2; Interwencja: empagliflozyna, placebo (PBO), metformina, glibepryd, 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 EMPA vs PLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zgon z jakiegokolwiek przyczyny: RR = 0,70 (95% CI: 0,59; 0,84) Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: RR = 0,63 (95% CI: 0,51; 0,79) Zawał serca: 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 <u>Cel przeglądu:</u> porównanie względnej skuteczności obecnie stosowanych wyników sercowo-naczyniowych wszystkich rodzajów i dawek inhibitorów SGLT-2 u chorych na cukrzycę typu 2 T2DM.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> podano źródła finansowania przeglądu.</p>	<p><u>Przeгляд systematyczny z metaanalizą:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeszukane bazy danych: PubMed, Embase, Cochrane Library 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 EMPA vs PLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zgon z jakiegokolwiek przyczyny: OR = 0,70 (95% CI: 0,58; 0,85) Zdarzenia sercowo-naczyniowe: OR = 0,66 (95% CI: 0,31; 1,40) Zmniejszenie objętości wyrzutowej: 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>
<p>Li 2023 <u>Cel przeglądu:</u> ocena efektów sercowo-naczyniowych oraz bezpieczeństwa sotagliflozyny stosowanej w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz NS lub sercowo-naczyniowymi czynnikami</p>	<p><u>Przeгляд systematyczny z metaanalizą:</u> <u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed, Embase, Web of Science, ClinicalTrials.gov, Cochrane Library (do 16 sierpnia 2023) <u>Populacja:</u> dorośli z cukrzycą typu 2 oraz niewydolnością</p>	<ul style="list-style-type: none"> 11 badań RCT, w tym badanie EMPA-REG OUTCOME 	<p>Porównanie pośrednie EMPA vs PLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia związane z NS (hospitalizacja, wizyta w trybie pilnym),: OR = 0,63 (95% CI: 0,45; 0,87) SUCRA (EMPA): 67,3%, ranga: 2 MACE: OR = 0,6 (95% CI: 0,51; 0,72) SUCRA (EMPA): 75,6%, ranga: 1

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki/wnioski autorów
ryzyka, w porównaniu do empagliflozyny i dapagliflozyny. <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> National Natural Science Foundation of China	serca lub czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego <u>Interwencja:</u> sotagliflozyna 200 mg, sotagliflozyna 400 mg, komparatory: dapagliflozyna 10 mg, empagliflozyna 10 mg, empagliflozyna 25 mg <u>Punkty końcowe:</u> zdarzenia związane z NS (hospitalizacja, wizyta w trybie pilnym), MACE, zgon sercowo-naczyniowy, spadek SBP, spadek masy ciała, ocena bezpieczeństwa Rodzaj badań: RCT AMSTAR 2: Krytycznie niska wiarygodność		<ul style="list-style-type: none"> Zgon sercowo-naczyniowy: OR = 0,62 (95% CI: 0,47; 0,81) SUCRA (EMPA): 85,7%, ranga: 2 Spadek SBP: MD = -3,95 (95% CI: -5,36; -2,54) SUCRA (EMPA): 70,3%, ranga: 1 Spadek masy ciała: MD = -1,48 (95% CI: -2,95; 0,01) SUCRA (EMPA): 57,1%, ranga: 3 <u>Ocena bezpieczeństwa</u> <ul style="list-style-type: none"> <u>Biegunka:</u> OR = 1,01 (95% CI: 0,31; 3,3) SUCRA (EMPA): 55,3%, ranga: 4 <u>Zakażenia dróg moczowych:</u> OR = 0,60 (95% CI: 0,20; 1,77) SUCRA (EMPA): 57,6%, ranga: 2 <u>Cukrzyca kwasica ketonowa:</u> OR = 1459434,78 (95% CI: 4,02; 1,55 × 10¹⁸) SUCRA: 16,1%, ranga: 5 Wnioski autorów: (...) Ogólnie rzecz biorąc stosowanie empagliflozyny oraz sotagliflozyny było bardziej korzystne od stosowania dapagliflozyny pod względem korzyści sercowo-naczyniowych, niemniej dapagliflozyna wykazywała większy poziom bezpieczeństwa niż empagliflozyna i sotagliflozyna.

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: AKL wnioskodawcy

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 tabletką 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 14.11.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, na stronach internetowych URPL, EMA, FDA oraz WHO Uppsala Monitoring Centre. Odnaleziono 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

Cel analizy wnioskodawcy stanowi ocena efektywności klinicznej empagliflozyny (Jardiance) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, rozumianym jako potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka (wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość), w związku z proponowanym rozszerzeniem populacji refundacyjnej o chorych stosujących jeden lek hipoglikemizujący oraz chorych z HbA1c $\geq 7\%$ i $< 7,5\%$.

Poprzednia ocena Agencji dotycząca produktu leczniczego Jardiance z 2023 r., obejmowała leczenie pacjentów cukrzycą typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (...). Jednocześnie, w AKL przedłożonej przez wnioskodawcę, uwzględniona zmiana wskazania refundacyjnego obejmowała rozszerzenie populacji refundacyjnej o chorych z HbA1c $\geq 7\%$ i $< 7,5\%$.

W związku z powyższym należy zaznaczyć, że AKL przedłożona przez wnioskodawcę w ramach przedmiotowego wniosku stanowi zasadniczo aktualizację analizy przeprowadzonej w 2023 r.

W ramach przedmiotowej oceny klinicznej, wnioskodawca nie przedstawił dodatkowych wyników w zakresie efektywności klinicznej EMPA względem analizy z 2023 r.

Analizę kliniczną oparto o 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 ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego.

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

Średnie stężenie HbA1c wynosiło 8,1% ($\pm 0,86\%$) (do badania włączano pacjentów leczonych farmakologicznie z HbA1c od 7% do 10,0% oraz chorych dotychczas nieleczonych z HbA1c 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.

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

W odniesieniu do analizy przeprowadzonej w podgrupie EMPA w dawce 10 mg, należy wskazać, iż badanie EMPA-REG OUTCOME zaprojektowano w sposób umożliwiający z odpowiednią mocą statystyczną ocenić zakładane punkty końcowe u chorych leczonych empagliflozyną – bez względu na dawkowanie (analiza główna badania – łączne wyniki dla EMPA-25 i EMPA-10). Dodatkowe analizy w podgrupach miały charakter eksploracyjny, stąd wnioskowanie o występowaniu lub braku rzeczywistych różnic między grupami obarczone jest niepewnością.

W odniesieniu do wyników dotyczących pierwszorzędowego (3P-MACE) i podstawowego drugorzędowego punktu końcowego (4P-MACE) nie raportowano różnic dla porównania EMPA 10 mg + STD vs STD. Nie odnotowano IS różnic między grupami również w zakresie pozostałych zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym 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.

Istotną statystycznie wyższość ocenianej interwencji (EMPA 10 mg) uzyskano w zakresie zgonów sercowo-naczyniowych – HR = 0,65 (95%CI: 0,50; 0,85), p=0,002. Raportowano również IS redukcję ryzyka zgonu ogółem

– HR= 0,70 (95% CI: 0,56; 0,87), p=0,001 oraz hospitalizacji bez względu na przyczynę – HR=0,84 (95% CI: 0,77; 0,92), p<0,001.

Ponadto, 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 i ciężkiej niewydolności serca.

Zarówno w populacji łącznej (EMPA 25 mg, EMPA 10 mg) jak i w analizie z wyodrębnieniem grupy leczonej EMPA 10 mg w porównaniu z STD + PLC raportowano IS niższe ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny oraz zgonu sercowo-naczyniowego. Jednocześnie w populacji łącznej różnice osiągnęły poziom IS w przypadku 3P-MACE. Brak IS różnic między grupami raportowano w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 4P-MACE. Podobnie jak dla podgrupy EMPA-10, w populacji łącznej (EMPA 25 mg, EMPA 10 mg) w porównaniu z grupą kontrolną raportowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia wszystkich ocenianych punktów końcowych związanych z niewydolnością serca.

Dodatkowo istotną statystycznie wyższość ocenianej interwencji wykazano również dla punktów końcowych obejmujących: zdarzenia mikronaczyniowe – rozpoznanie lub pogorszenie nefropatii lub zgon sercowo-naczyniowy oraz nowe rozpoznanie lub pogorszenie nefropatii; kontrolę glikemii – średnia zmiana zawartości HbA1C, dodanie dodatkowego leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja dotychczasowej terapii związana z zastosowaniem ocenianego leczenia oraz średnia zmiana stężenia glukozy na czczo względem wartości wyjściowych; kontrolę masy ciała w zakresie średniej zmiany masy ciała względem wartości wyjściowych i średniej zmiany wartości mierników otyłości, otłuszczenia ciała; kontrolę ciśnienia tętniczego krwi oraz utrzymanie czynności nerek – w zakresie średniej zmiany eGFR.

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). Brak różnic obserwowano w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz prowadzących do przerwania leczenia.

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 oraz zgonu raportowanego jako zdarzenie niepożądane, zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia. Brak różnic obserwowano w odniesieniu do poważnych działań niepożądanych.

W zakresie analizy zdarzeń o szczególnym znaczeniu, w grupie EMPA-10 w porównaniu z terapią standardową obserwowano IS wzrost ryzyka występowania zakażenia narządów płciowych. Ponadto, stosowanie empagliflozyny związane było z niższą częstością ostrej niewydolności nerek i incydentu zakrzepowatorowego.

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 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).

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

¹⁷Wynik na granicy istotności statystycznej.

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, że obecnie produkt leczniczy Forxiga (dapagliflozyna) podlega ocenie Agencji, należy wziąć pod uwagę, że w przyszłości może stanowić komparator dla produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna). W związku z tym, poniżej przedstawiono poglądowo podsumowanie wyników 3 najnowszych przeglądów systematycznych odnalezionych przez Analityków Agencji, w których porównywano skuteczność floczyn tj. Kani 2024, Sinha 2024 oraz Ghosal 2023. Zgodnie z wnioskami autorów powyższych opracowań inhibitory SGLT2 mają korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy u pacjentów z T2DM.

W przypadku porównania skuteczności pomiędzy inhibitorami SGLT2 u pacjentów z cukrzycą, metaanaliza Kani 2024 nie wykazała istotnych statystycznie różnic dla porównania DAPA, EMPA i KANA w ocenie zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, progresji choroby nerek oraz niewydolności nerek.

Przeгляд Sinha 2024 miał na celu bezpośrednio porównanie wyników sercowo-naczyniowych dapagliflozyny i empagliflozyny (w tym celu wykorzystano metaanalizę sieciową). Skupiono się na następujących punktach końcowych: poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe, migotanie przedsionków, śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego i hospitalizacja z powodu niewydolności serca. W porównaniu z placebo, zarówno empagliflozyna i dapagliflozyna wykazywały większą skuteczność w zapobieganiu niekorzystnym efektom sercowo-naczyniowym u pacjentów z T2DM. Dapagliflozyna wykazała wyższą skuteczność w zapobieganiu migotaniu przedsionków w porównaniu z empagliflozyną. Wskazano, że uzyskane wyniki potwierdzają korzyści sercowo-naczyniowe zarówno empagliflozyny, jak i dapagliflozyny u pacjentów z T2DM.

W publikacji Ghosal 2023 dokonano hierarchizacji inhibitorów SGLT2 w tym m.in. dapagliflozyny, empagliflozyny, kanagliflozyny z wykorzystaniem metaanalizy sieciowej. Stwierdzono, że inhibitory SGLT-2 IS zmniejszają ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 12% (RR=0,88, 95%CI: 0,80; 0,96). Przy czym, zaobserwowano znaczącą heterogeniczność wyników. Zgodnie z zaprezentowanym rankingiem SUCRA, pod względem zmniejszenia częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 i z miażdżycową chorobą układu krążenia oraz z wieloma czynnikami ryzyka najwyższy wynik spośród wszystkich analizowanych floczyn uzyskała EMPA. Pod względem zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn CV u pacjentów z cukrzycą typu 2 i niewydolnością serca (HF) najwyższy wynik uzyskała DAPA w porównaniu do pozostałych inhibitorów SGLT-2.

Do głównych ograniczeń powyższych przeglądów należały: heterogeniczność badań oraz uwzględnienie zastosowania floczyn w różnych dawkach.

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 dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z HbA_{1c} ≥ 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 wymienionych poniżej:
 - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu,
 - otyłość.

Porównywane interwencje

Analizowaną interwencją, tj. empagliflozynę (produkt leczniczy Jardiance) dodawaną do terapii standardowej porównano z placebo, rozumianym jako kontynuacja dotychczasowego leczenia. Dodatkowo, w odpowiedzi na pismo Agencji w sprawie wymagań minimalnych przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania z innymi flozynami dostępnymi w Polsce dla pacjentów z cukrzycą typu 2 (dapagliflozyna oraz kanagliflozyna).

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) oraz analizę kosztów-efektywności (CEA) w przypadku porównania z kontynuacją dotychczasowego leczenia. W odniesieniu do porównania flozyn przedstawiono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

W analizie CUA przyjęto dożywotni horyzont czasowy (do 100 lat). Horyzont czasowy przyjęty w ramach CMA wynosił 1 rok.

Dyskontowanie

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

Model

W analizie użyteczności kosztów 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, uwzględniającą 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).

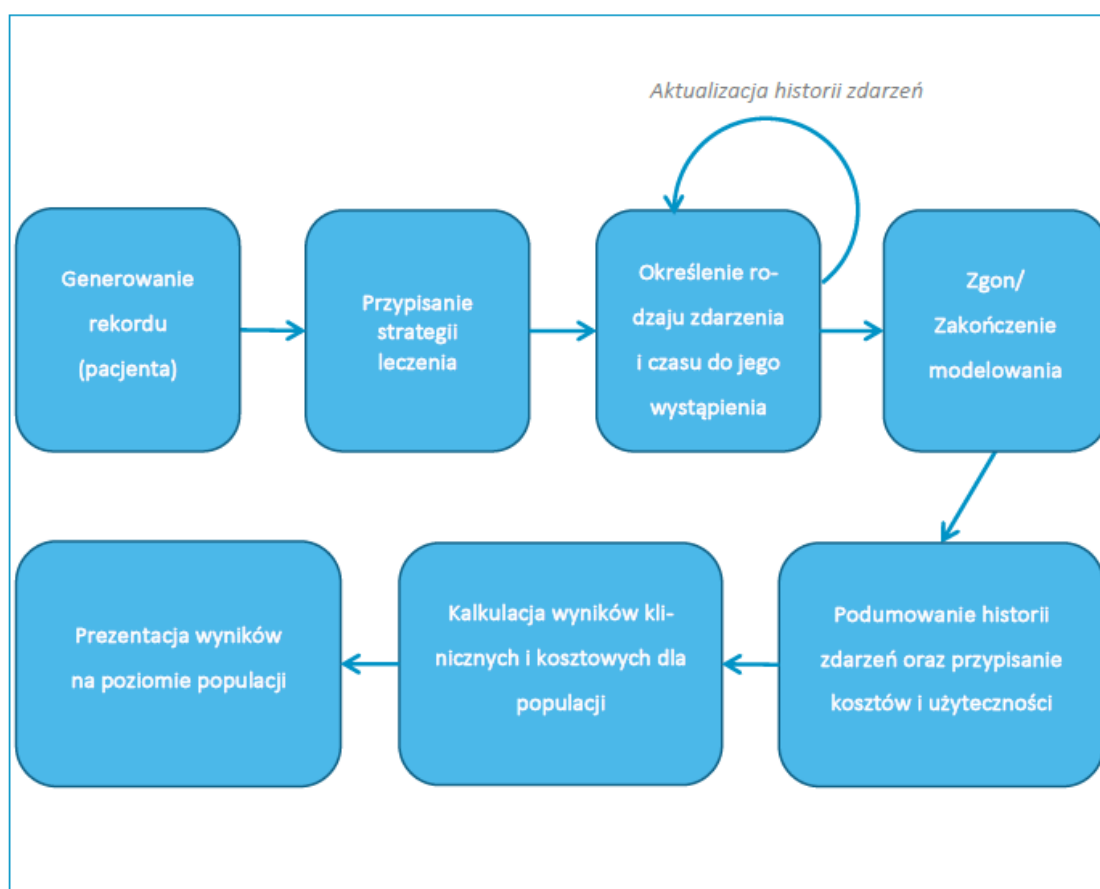
Model rozpoczyna się wygenerowaniem profilu pacjenta (rekordu), składającego się z 16 parametrów (ciągłych i dychotomicznych), określających wyjściową charakterystykę kliniczno-demograficzną chorego w tym: wiek, płeć, BMI, historia powikłań sercowo-naczyniowych, umiarkowane lub ciężkie uszkodzenie nerek, 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 dożywotni – osiągnięto maksymalny horyzont analizy), dotychczas uzyskane u pacjenta koszty, wyniki kliniczne i efekty zdrowotne są zliczane i zapisywane, a model przenosi się do kolejnej próby mikrosymulacji (kolejnego losowanego rekordu/pacjenta).

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

piersiowej, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, przemijający napad niedokrwienności mózgu, 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.

W celu określenia długookresowego przebiegu choroby (sekwencji kolejnych zdarzeń klinicznych) u każdego symulowanego pacjenta w modelu, konieczne było wyznaczenie rozkładów czasu do występowania każdego z rozważanych zdarzeń klinicznych. Rozkłady te estymowano metodami parametrycznymi analizy przeżycia, w oparciu o indywidualne dane przeżycia pacjentów z badania EMPA-REG OUTCOME.

Zgodnie z wykonaną analizą regresji, zastosowanie empagliflozyny:

- zmniejsza ryzyko wystąpienia (równoważnie: wydłuża czas do wystąpienia) zawału serca niezakończonego zgonem, niewydolności serca, przejściowego udaru niedokrwienności, 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 31.

*Niezależny efekt ocenianej interwencji został wyrażony poprzez wartość współczynnika regresji. W przypadku, gdy współczynniki 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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Zgodnie z danymi wnioskodawcy koszt opakowania leku Jardiance dla NFZ wyniesie:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

natomiast koszt jednego opakowania dla pacjenta wyniesie:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 32. 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]*	WDS [PLN]	Koszt dla NFZ
Bez RSS							
Jardiance 10 mg, 28 tabl. powl.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Jardiance 10 mg, 30 tabl. powl.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Jardiance 10 mg, 14 tabl. powl.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Jardiance 10 mg, 60 tabl. powl.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Z RSS							
Jardiance 10 mg, 28 tabl. powl.				[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Jardiance 10 mg, 30 tabl. powl.				[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Jardiance 10 mg, 14 tabl. powl.				[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Jardiance 10 mg, 60 tabl. powl.				[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Skróty: CD – cena detaliczna; CHB – cena hurtowa brutto; CZN – cena zbytu netto; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; UCZ – urzędowa cena zbytu; WDS – wysokość dopłaty świadczeniodawcy; WLF – wysokość limitu finansowania

* kalkulacje wnioskodawcy przy założeniu, że podstawę limitu wyznacza cena produktu Forxiga

^ uwzględniono marże obowiązujące od 1.01.2025 r.

W analizie podstawowej założono, że produkt leczniczy Jardiance będzie refundowany za odpłatnością 30% w ramach istniejącej grupy limitowej oraz wydawany bezpłatnie pacjentom powyżej 65 r. ż. (w ramach wykazu D2).

W poniższej tabeli przedstawiono jednostkowe koszty opakowania Jardiance we wnioskowanych prezentacjach w zależności od przyjętej perspektywy oraz uwzględnienia RSS.

Tabela 33. Koszty jednostkowe Jardiance z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej (dane wnioskodawcy)

Produkt leczniczy	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna Cena za opak. Cena za mg* [PLN]
	Poza wykazem D2 Cena za opak. Cena za mg* [PLN]	W ramach wykazu D2 Cena za opak. Cena za mg* [PLN]	Średnia ważona Cena za opak. Cena za mg* [PLN]	
Bez RSS				
Jardiance 10 mg, 28 tabl. powl.	■	■	■	■
Jardiance 10 mg, 30 tabl. powl.	■	■	■	■
Jardiance 10 mg, 14 tabl. powl.	■	■	■	■
Jardiance 10 mg, 60 tabl. powl.	■	■	■	■
Z RSS				
Jardiance 10 mg, 28 tabl. powl.	■	■	■	■
Jardiance 10 mg, 30 tabl. powl.	■	■	■	■
Jardiance 10 mg, 14 tabl. powl.	■	■	■	■
Jardiance 10 mg, 60 tabl. powl.	■	■	■	■

* obliczone przez analityków Agencji

Tabela 34. Udział poszczególnych prezentacji w łącznym zużyciu produktu Jardiance (dane wnioskodawcy)

Prezentacja leku	Udział w liczbie opakowań	Udział w liczbie tabletek
Jardiance 10 mg, 28 tabl. powl.	■	■
Jardiance 10 mg, 30 tabl. powl.	■	■
Jardiance 10 mg, 14 tabl. powl.	■	■
Jardiance 10 mg, 60 tabl. powl.	■	■

W tabeli poniżej przedstawiono dobowy koszt terapii EMPA w zależności od przyjętej perspektywy oraz uwzględnienia RSS.

Tabela 35. Dzienny koszt Jardiance przyjęty w analizie

Perspektywa		Bez RSS [PLN/dobę]	Z RSS [PLN/dobę]
NFZ	- poza wykazem D2	■	■
	- w ramach wykazu D2	■	■
	- średnia ważona	■	■
Wspólna		■	■

W piśmie Agencji ws. niespełnienia wymagań minimalnych poproszono o przedstawienie dodatkowego wariantu zawierającego analizę minimalizacji kosztów dla porównania empagliflozyny z kanagliflozyną i dapagliflozyną. W odpowiedzi wnioskodawca przedstawił CMA, *przyjmując*:

- zalecane dawkowanie flozyn (10 mg/d empagliflozyny, 10 mg/d dapagliflozyny i 100 mg kanagliflozyny),
- ceny zbytu netto Jardiance oraz kwoty zwrotu w ramach RSS zgodne z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją,

- udział poszczególnych opakowań Jardiance zgodnie z założeniem analizy podstawowej
- ceny zbytu netto leków Forxiga i Invokana zgodnie z obowiązującym wykazem leków refundowanych (MZ 18/09/2024); ze względu na brak jawnych danych dotyczących indywidualnych instrumentów dzielenia ryzyka dla leków aptecznych, ceny komparatorów przyjęto na poziomie cen urzędowych również w wariancie z RSS dla wnioskowanej technologii
- podstawę limitu w grupie zgodnie ze stanem aktualnym (Forxiga),
- stosowanie leków w ramach wykazu 65+ u
- uwzględniając wprowadzenie od stycznia 2025 r. wzrostu marży detalicznej.

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).

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 empagliflozyną 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 sulfonylomocznika, glitazon, akarboza, inhibitory DPP-4, agonista GLP-1, insulina;
- z uwzględnieniem wyłącznie leków refundowanych w Polsce (wariant 2): metformina, pochodne sulfonylomocznika, akarboza, inhibitory DPP-4, 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 kwartale 2024 r. (zał. do UR NFZ 18/2024/IV¹⁸) oraz dostępność leków w ramach wykazu D2 (wydawane bezpłatnie pacjentom > 65 r.ż.).

Tabela 36. Dzienny koszt leczenia hipoglikemizującego (leczenie standardowe, STD vs EMPA) w wariantach analizy wrażliwości (źródło: AE wnioskodawcy)

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	STD (PLC)	STD (EMPA)	STD (PLC)	STD (EMPA)
Wariant 1	3,94	3,54	3,55	3,20
Wariant 2	3,81	3,44	3,55	3,20

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). Wnioskodawca wskazuje, że w badaniu EMPA-REG

¹⁸ Uchwała Nr 18/2024/IV Rady NFZ z dnia 2 lipca 2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za I kwartał 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-182024iv,6668.html>

OUTCOME wykazano, że dodanie empagliflozyny do leczenia standardowego prowadziło do istotnego zmniejszenia zużycia leków hipotensyjnych i przeciwzakrzepowych (...). W związku z tym, pominięcie w analizie kosztów innego leczenia można traktować jako podejście konserwatywne.

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, AE Jardiance 2023), skorygowane o wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w kategorii „zdrowie” do roku 2023 oraz z aktualizacją wycen grup JGP na 2022 (w modelu wskazano dane na rok 2023) 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 2024).

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 względnie 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 37. Koszty powikłań uwzględnione w analizie podstawowej w modelu (zakresy wykorzystano w analizie wrażliwości)

Powikłanie cukrzycy typu 2	Koszt epizodu* [PLN] (min; max)			
	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
Zawał serca niezakończony zgonem	15 977 (13 236; 17 749)		16 116 (13 236; 17 749)	
Udar mózgu niezakończony zgonem	23 398 (17 089; 41 155)		23 404 (17 089; 41 155)	
Niestabilna dławica piersiowa	1 115 (1 109; 1 122)		1 148 (1 122; 1 175)	
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	7 531 (4 743; 10 685)		7 536 (4 743; 10 685)	
Przemijający napad niedokrwienny mózgu	6 339 (3 835; 7 375)		6 339 (3 835; 7 375)	
Rewaskularyzacja mięśnia sercowego	10 340 (6 294; 14 386)		10 340 (6 294; 14 386)	
Zgon z powodów sercowo-naczyniowych	6 517 (3 237; 13 455)		6 517 (3 237; 13 455)	
Rozwinięcie się makroalbuminurii	0 (0; 0)		0 (0; 0)	
Uszkodzenie nerek	4 359 (2 179; 6 538)		4 359 (2 179; 6 538)	
Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej)	rok 1	104 610	(75 658; 123 083)	104 610
	kolejne lata	100 959		100 959

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

Powikłanie cukrzycy typu 2	Roczny koszt epizodu (>1 roku) [PLN] (min; max)	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Zawał serca niezakończony zgonem	7 055	7 061
Udar mózgu niezakończony zgonem	3 986	4 028
Niestabilna dławica piersiowa	1 115	1 148
Niewydolność serca	7 531	7 536

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).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. 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)	
Przemijający napad niedokrwienny 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). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40. 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

Stan lub zdarzenie	Wartość	Pierwotne źródło oszacowania użyteczności
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)

Dodatkowo przedstawiono wariant analizy wrażliwości, w którym wartość użyteczności stanu wyjściowego (cukrzyca typu 2) wyznaczono na podstawie badania Golicki 2015 przeprowadzonego w polskiej grupie chorych, uzyskując wartość 0,792.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

CUA: EMPA + STD vs STD

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] oraz [redacted] z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (217 641 PLN/QALY).

Tabela 41. Wyniki analizy podstawowej dla wariantu podstawowego (CUA) z uwzględnieniem RSS

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	EMPA+STD	STD	EMPA+STD	STD
Koszt całkowity [zł]	[redacted]	28 269	[redacted]	28 298
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]	
Efekt [QALY]	7,277	6,485	7,277	6,485
Efekt inkrementalny [QALY]	0,792		0,792	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]		[redacted]	

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. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 12 710 PLN/QALY oraz 17 943 PLN/QALY z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (217 641 PLN/QALY).

Tabela 42. Wyniki analizy podstawowej dla wariantu podstawowego (CUA) bez RSS

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	EMPA+STD	STD	EMPA+STD	STD
Koszt całkowity [zł]	38 339	28 269	42 515	28 298
Koszt inkrementalny [zł]	10 070		14 217	
Efekt [QALY]	7,277	6,485	7,277	6,485
Efekt inkrementalny [QALY]	0,792		0,792	
ICUR [zł/QALY]	12 710		17 943	

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.

Analiza dodatkowa CMA: porównanie EMPA względem innych flozyn (DAPA, KANA)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów z uwzględnieniem RSS dla produktu Jardiance wskazują na [] koszty przy stosowaniu EMPA względem DAPA oraz KANA. Natomiast bez uwzględnienia RSS dla produktu Jardiance oszacowano wyższe koszty przy stosowaniu EMPA względem DAPA oraz KANA, w perspektywie NFZ i wspólnej. Należy wziąć pod uwagę, iż poniższe obliczenia nie uwzględniają RSS dla produktów Forxiga i Invokana.

Tabela 43. Wyniki analizy minimalizacji kosztów EMPA względem DAPA i KANA

Interwencja	Z RSS			Bez RSS		
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa pacjenta	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa pacjenta
Empagliflozyna (Jardiance)	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Dapagliflozyna (Forxiga)	1 625,77	1 950,19	324,42	1 625,77	1 950,19	324,42
Kanagliflozyna (Invokana)	1 625,77	1 950,19	324,42	1 625,77	1 950,19	324,42
Różnica (EMPA vs DAPA)	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Różnica (EMPA vs KANA)	[]	[]	[]	[]	[]	[]

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 progu¹⁹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, dla poszczególnych prezentacji w wariantcie uwzględniającym oraz nie uwzględniającym RSS została przedstawiona w poniższej tabeli²⁰.

Tabela 44. Wyniki analizy progowej dla poszczególnych prezentacji produktu Jardiance w analizie CUA w analizie podstawowej

Prezentacja leku	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	CZN [PLN]	% względem ceny wnioskowanej	CZN [PLN]	% względem ceny wnioskowanej
Z RSS				
Jardiance 10 mg, 28 tabl. powl.	[]	[]	[]	[]
Jardiance 10 mg, 30 tabl. powl.	[]	[]	[]	[]

¹⁹ 217 641 PLN/QALY (próg obowiązujący na dzień złożenia wniosku: 190 380 PLN/QALY)

²⁰ Przedstawione ceny dla nowego progu przekazano przez wnioskodawcę w uzupełnieniu analiz względem wymagań minimalnych.

Prezentacja leku	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	CZN [PLN]	% względem ceny wnioskowanej	CZN [PLN]	% względem ceny wnioskowanej
Jardiance 10 mg, 14 tabl. powl.				
Jardiance 10 mg, 60 tabl. powl.				
Bez RSS				
Jardiance 10 mg, 28 tabl. powl.				
Jardiance 10 mg, 30 tabl. powl.				
Jardiance 10 mg, 14 tabl. powl.				
Jardiance 10 mg, 60 tabl. powl.				

W wariantcie z lub bez uwzględnienia RSS w perspektywie NFZ ceny progowe poszczególnych opakowań Jardiance są [REDACTED], a w perspektywie wspólnej [REDACTED] od proponowanych CZN.

Komentarz analityków Agencji:

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił badanie EMPA-REG OUTCOME, w którym porównywano skuteczność kliniczną EMPA+STD względem PLC+STD. 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.

Należy również dodać, iż badanie EMPA-REG OUTCOME jest zgodne z populacją wnioskowaną w odniesieniu do pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym określonym jako potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa. W powyższym badaniu brak jest bezpośrednich wyników odpowiadających populacji pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą bez potwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej charakteryzującej się jedynie obecnością czynników ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej stanowiącej składową ocenianego wskazania.

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 z badaniem rejestracyjnym EMPA-REG OUTCOME. Jest to badanie wysokiej jakości 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 zaślepiiony, 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, w perspektywie NFZ, urzędowe ceny zbytu zrównujące koszt schematów stosowanych uwzględnionych w ramach terapii standardowej są [REDACTED].

Analiza dodatkowa: porównanie EMPA względem innych flozyn (DAPA, KANA)

Przy wyznaczaniu cen progowych, zgodnie ze stanem aktualnym jako podstawę grupy limitowej przyjęto prezentację leku Forxiga, 30 tabl. a 10 mg. W kalkulacjach z perspektywy płatnika publicznego uwzględniono ew. zmianę odpłatności na ryczałtową w przypadku gdy miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałaby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę (Ustawa 2023), [REDACTED]

...). Wyniki przedstawiono poniżej, kolejno w wariancie z RSS i bez RSS dla wnioskowanej technologii. Ze względu na jednakowe CZN produktów Forxiga i Invokana, obliczone ceny progowe są takie same dla porównania z dapagliflozyną i kanagliflozyną.

Tabela 45. Progowe ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji Jardiance względem DAPA i KANA

Prezentacja leku	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	CZN [PLN]	% względem ceny wnioskowanej	CZN [PLN]	% względem ceny wnioskowanej
Z RSS				
Jardiance 10 mg, 28 tabl. powl.	██████████	██████████	██████████	██████████
Jardiance 10 mg, 30 tabl. powl.	██████████		██████████	
Jardiance 10 mg, 14 tabl. powl.	██████████		██████████	
Jardiance 10 mg, 60 tabl. powl.	██████████		██████████	
Bez RSS				
Jardiance 10 mg, 28 tabl. powl.	██████████	██████████	██████████	██████████
Jardiance 10 mg, 30 tabl. powl.	██████████		██████████	
Jardiance 10 mg, 14 tabl. powl.	██████████		██████████	
Jardiance 10 mg, 60 tabl. powl.	██████████		██████████	

W wariancie nieuwzględniającym RSS w perspektywie NFZ ceny progowe poszczególnych opakowań Jardiance ██████████, a w perspektywie wspólnej ██████████ proponowanych CZN, w wariancie uwzględniającym RSS w perspektywie NFZ ██████████, a w perspektywie wspólnej ██████████ od proponowanych CZN.

Oszacowane wartości progowe są ██████████ od wnioskowanych cen zbytu netto.

Ze względu na ograniczenia modelu nie ma możliwości weryfikacji powyżej podanych wyników.

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 29 scenariuszy, obejmujących łącznie 8 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+, ██████████);
- 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);

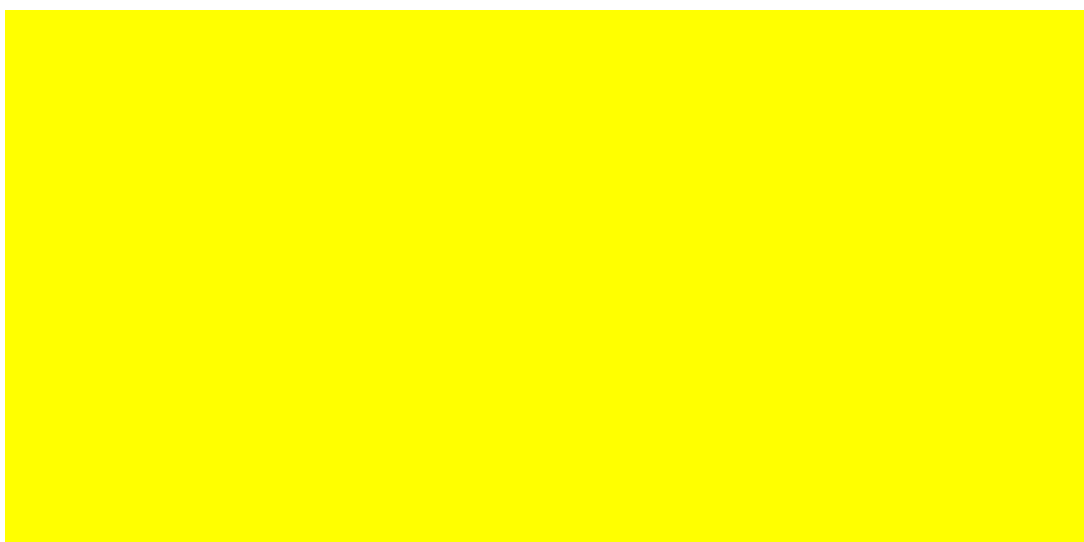
- alternatywne koszty i zużycie zasobów (minimalne lub maksymalne koszty powikłań, uwzględnienie kosztów powikłań w kolejnych latach, uwzględnienie kosztów innych leków przeciwcukrzycowych wszystkich uwzględnionych w badaniu EMPA-REG OUTCOME lub refundowanych w Polsce, dawkowanie zgodne z DDD z WHO);
- alternatywna charakterystyka początkowa pacjentów (kohorta chorych po zawale serca, kohorta chorych po udarze mózgu, kohorta europejska);
- alternatywne udziały w rynku poszczególnych prezentacji Jardiance (100% dla każdej z prezentacji);

Probabilistyczna analiza wrażliwości

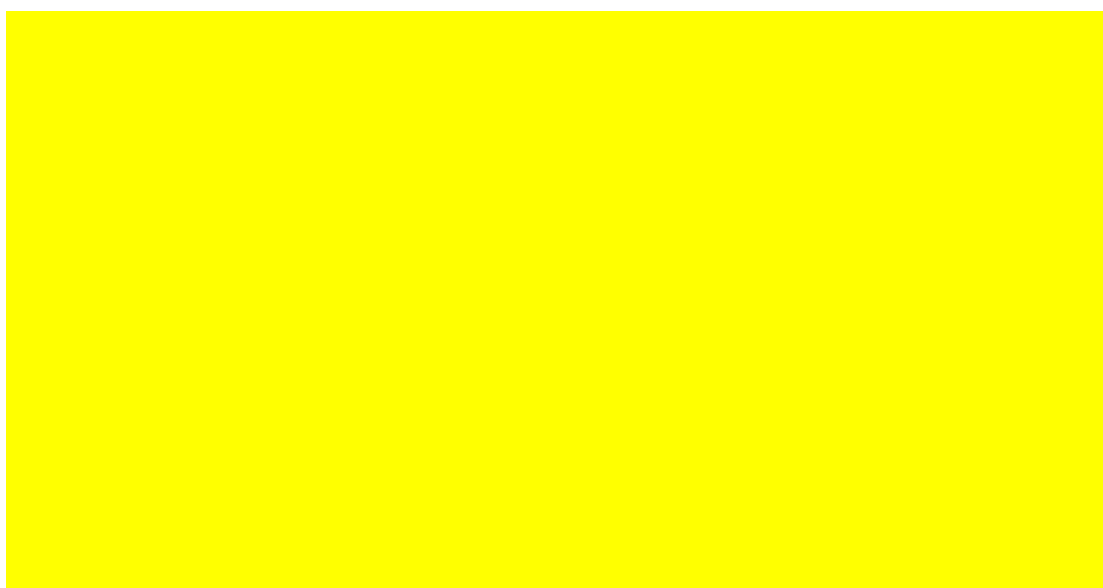
W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną. Zgodnie z wynikami dla obecnie obowiązującego progu opłacalności 217 641 PLN/QALY w wariancie podstawowym prawdopodobieństwo efektywności kosztowej produktu leczniczego Jardiance względem standardowej terapii/placebo wyniosło

(szczegóły AE wnioskodawcy rozdz. 14, odpowiedź na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych).

Ze względu na błędy techniczne modelu, uniemożliwiające wygenerowanie wykresów dla nowego progu opłacalności, przedstawiono wykresy pochodzące z pierwotnych wersji analiz (dla uprzednio obowiązującego progu opłacalności wynoszącego 190 380 PLN/QALY).



Rysunek 3. Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy NFZ bez RSS, EMPA vs PLC (wykres rozrzutu oraz krzywa akceptowalności)





Rysunek 4. Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy wspólnej bez RSS, EMPA vs PLC (wykres rozrzutu oraz krzywa akceptowalności)



Rysunek 5. Wyniki analizy probabilistycznej



Rysunek 6. Wyniki analizy probabilistycznej

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 46. 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/?	<p>Analizę przeprowadzono na podstawie 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.</p> <p>Ponadto w badaniu EMPA-REG OUTCOME brak jest bezpośrednich wyników odpowiadających populacji pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą bez potwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej charakteryzująca się jedynie</p>

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		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.
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 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. W odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca wskazuje jednak, że wyniki dla populacji łącznej (pacjentów stosujących dawki 10 mg i 25 mg) oraz otrzymującej tylko dawkę 10 mg są spójne.
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 9 lipca 2024 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 lżejszych, lecz częstszych 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 nie-zależnych badaniach wykazano, że ryzyko zdarzeń mikronaczyniowych można przewidzieć po-przez zmiany poziomu HbA1c. Biorąc pod uwagę wykazany w badaniu EMPA-REG OUTCOME, korzystny wpływ empagliflozyny w zakresie kontroli glikemii,*

pominięcie rzadkich powikłań mikroangiopatii można uznać za podejście konserwatywne. Z kolei pominięcie infekcji dróg moczowo-płciowych – zdarzenia występującego istotnie częściej w ramieniu empagliflozyny – wydaje się zaniedbywalne z uwagi na przejściowy charakter i umiarkowane nasilenie epizodów.

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 ze względu na znaczną złożoność problemu zdrowotnego (zarówno w zakresie czynników ryzyka jak i rodzajów powikłań), każdy model przebiegu cukrzycy wiąże się z ograniczeniami wynikającymi z czasochłonności i złożoności obliczeniowej jak również dostępnych danych. Przyjęte uproszczenia, w tym wskazany przez Agencję brak oceny wpływu wybranych czynników ryzyka i rodzajów powikłań, stanowią pewne ograniczenie analizy, które jednakże można traktować jako podejście konserwatywne, tj. nie uwzględniające wszystkich potencjalnych korzystnych efektów zdrowotnych wnioskowanej technologii. Należy również zauważyć, że ze względu na ograniczony horyzont obserwacji pacjentów, badanie EMPA-REG OUTCOME nie dostarczało dojrzałych danych dotyczących najbardziej odległych powikłań cukrzycy (w tym wskazanych: amputacji, utraty wzroku, kolejnego zawału lub udaru), w związku z czym odstąpiono od modelowania ww. zdarzeń.

- 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 stanowi 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.
- 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 [redacted] a nie na podstawie rzeczywistych danych dot. liczebności pacjentów z cukrzycą typu 2 w określonym wieku (np. danych NFZ). Według danych NFZ pozyskanych przez Agencję, odsetek ten przekracza 70%. Może to prowadzić do niedoszacowania kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego.
- Średni dobowy koszt leczenia EMPA wyznaczono na podstawie oszacowanych przez wnioskodawcę udziałów poszczególnych prezentacji w łącznej sprzedaży Jardiance.
- 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 redukowania w wieloczynnikowym modelu regresji. Ponadto nie zachowano spójności założeń, ponieważ ostateczny model zawiera, oprócz zmiennych istotnie związanych z czasem przeżycia (na poziomie $p < 0,2$), inne czynniki uznane przez wnioskodawcę za ważne z punktu widzenia efektu. Takie podejście znacznie wpływa na wiarygodność modelu.
- 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.

[redacted] Dokument elektroniczny [redacted]

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 wpływać na stan pacjenta i dodatkowe koszty. Ponadto nie uwzględniono zmian poziomu HbA1c w czasie horyzontu analizy oraz przyjęto upraszczające założenie o utrzymywaniu się efektu leczenia w obrębie subpopulacji.

W odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca wskazuje, że ze względu na znaczną złożoność problemu zdrowotnego (zarówno w zakresie czynników ryzyka jak i rodzajów powikłań), każdy model przebiegu cukrzycy wiąże się z ograniczeniami wynikającymi z czasochłonności i złożoności obliczeniowej jak również dostępnych danych. Przyjęte uproszczenia, w tym wskazany przez Agencję brak oceny wpływu wybranych czynników ryzyka i rodzajów powikłań, stanowią pewne ograniczenie analizy, które jednakże można traktować jako podejście konserwatywne, tj. nie uwzględniające wszystkich potencjalnych korzystnych efektów zdrowotnych wnioskowanej technologii. Należy również zauważyć, że ze względu na ograniczony horyzont obserwacji pacjentów, badanie EMPA-REG OUTCOME nie dostarczało dojrzałych danych dotyczących najbardziej odległych powikłań cukrzycy (w tym wskazanych: amputacji, utraty wzroku, kolejnego zawału lub udaru), w związku z czym odstąpiono od modelowania ww. zdarzeń.

- 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.
- W analizie uwzględniono dane GUS za rok 2022, mimo że w czasie składania wniosku były dostępne bardziej aktualne dane (za rok 2023, opublikowane pod koniec lipca 2024 r.).

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).

Niemniej analitycy Agencji zidentyfikowali szereg nieprawidłowości uniemożliwiających właściwą weryfikację niektórych wyników (patrz rozdz. 5.3.1.).

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 prze-prowadzono 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 powyższymi wynikami 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 tzw. „szybkiego przeglądu” (określenie wnioskodawcy) 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 łącznie 34 opracowania ekonomiczne zawierające analizy kosztów efektywności lub użyteczności dotyczących stosowania empagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2: 13 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, Zupa 2021), jedną analizę w podgrupie ze współistniejącą PChN (Reifsnider 2022), 4 analiz w populacji ze współistniejącą HF (Reifsnider 2020, Zheng 2022, Nguyen 2023, Lin 2022), 4 wśród chorych z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym (Gourzoulidis 2018, Men 2020, Nguyen 2018, Reifsnider 2021a), jedną wśród chorych z T2DM bez potwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej (Salem 2021) oraz 7 publikacji dotyczące szerokiej populacji chorych na T2DM z nieadekwatną kontrolą glikemii (Reifsnider 2022a, Li 2023, Ramos 2020, Ehlers 2022, Ehlers 2022a, Pulleyblank 2023, Gorgojo-Martínez 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 dożywnego 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 47. 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; - Horyzont: dożywni; - 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 	EMPA + MET vs MET	<p><u>ICER: 10 779 \$/QALY</u> <u>[44 551,76 PLN/QALY]</u></p> <p>(95% CI: 7 944 \$; 21 424 \$); 8 425 \$/LY (95% CI: 6 234 \$; 16 642 \$)</p> <p>Δ QALY: 1,5 Δ LY: 1,9 Δ koszty: 15 619 \$ [64 556,45 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>[75 987,66 PLN/QALY]</u></p> <p>22 076 AUD/LY Δ QALY: 0,16 Δ LY: 0,2 Δ koszty: 4 408 AUD [11 859,28 PLN] VoSLY: 42 530 AUD/osobę⁵</p>

Publikacja (kraj)	Metodyka	Porównanie	Wyniki (analiza podstawowa)
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>[20 139,19 PLN/QALY]</u></p> <p>Δ QALY: 0,91 Δ LY: 2,13 Δ koszty: 4 235 € [18 409,12 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>[11 131,86 PLN/QALY]</u></p> <p>Δ QALY: 2,7 Δ LY: 6,2 Δ koszty: 1 115 475 JPY [29 860,15 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>[21 319,38 PLN/QALY]</u></p> <p>Δ QALY: 1,0 Δ koszty: 3 737 £ [19 512,75 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; - Użyteczności: analiza Sullivan 201614; - Źródło danych klinicznych: badanie EMPA-REG OUTCOME; - Próg opłacalności: 70 892 ¥/QALY oraz 212 676 ¥/QALY³ 	EMPA + STD vs STD	<p><u>ICUR: 3 988 ¥/QALY</u> <u>[2 276,35 PLN/QALY]</u></p> <p>Δ QALY: 1,01 Δ koszty: 4 002 ¥ [2 284,34 PLN]</p>
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: dożywotni; - 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>[314 813,44 PLN/QALY[^]]</u></p> <p>Δ QALY*: 1,293 Δ koszty*: 98 484 \$ [407 054,07 PLN[^]]</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; 	EMPA + STD vs STD	<p><u>ICER: 6 428 £/QALY</u> <u>[33 563,80 PLN/QALY]</u></p>

Publikacja (kraj)	Metodyka	Porównanie	Wyniki (analiza podstawowa)
	<ul style="list-style-type: none"> - 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 		<ul style="list-style-type: none"> Δ QALY: 0,570 Δ LY: 0,853 Δ koszty: 3 664 £ [19 131,58 PLN]
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	<ul style="list-style-type: none"> <u>ICER: 25 974 \$/QALY</u> <u>[107 355,74 PLN/QALY]</u> Δ QALY: 0,67 Δ koszty: 17 322 \$ [71 595,29 PLN]
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: -⁴ 	EMPA+STD vs STD	<ul style="list-style-type: none"> <u>ICUR PPP: 15 816 €/QALY</u> <u>[68 750,57 PLN/QALY]</u> <u>ICUR perspektywa społeczna: 15 928 €/QALY</u> ΔQALY: 0,37 ΔLY: 0,61 Δkoszty: 5 902 € [25 655,40 PLN]

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 – cukrzycowa choroba nerek (ang. diabetic kidney disease); EMPA – empagliflozyna; STD – standardowe leczenie

[^] obliczenia analityków Agencji, kursy walut z NBP na dzień 21.11.2024 (EUR=4,3469; CNY=0,5708; USD=4,1332; AUD=2,6904; 100JPY=2,6769; GBP=5,2215), <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 dotychczasową refundację wszystkich dostępnych w Polsce flozyn (EMPA, DAPA i KANA) w tym samym wskazaniu, zdecydowano o przedstawieniu zestawienia ich kosztów w celach poglądowych.

(patrz tabela poniżej).

Tabela 48. **produktów Forxiga i Invocana [źródło NFZ]**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Opak.	GTIN	CD [PLN]	WDŚ [PLN]	Cena efektywna*	Koszt efektywny [^]
DAPA	Forxiga, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990975884	160,18	■	■	■
KANA	Invocana, tabl. powł., 100 mg	30 tabl.	5909991096106	160,18	■	■	■

Tabela 49. Wyniki analizy minimalizacji kosztów EMPA względem DAPA i KANA

Interwencja	Z RSS Jardiance			Bez RSS Jardiance		
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa pacjenta	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa pacjenta
Empagliflozyna (Jardiance)	■	■	■	■	■	■
Dapagliflozyna (Forxiga)						
Kanagliflozyna (Invokana)						
Różnica (EMPA vs DAPA)						
Różnica (EMPA vs KANA)						

Tabela 50. Progowe ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji Jardiance względem DAPA i KANA z uwzględnieniem RSS (obliczenia analityków Agencji)

Prezentacja leku	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	CZN [PLN]	% względem ceny wnioskowanej	CZN [PLN]	% względem ceny wnioskowanej
Z RSS Jardiance				
Jardiance 10 mg, 28 tabl. powl.				
Jardiance 10 mg, 30 tabl. powl.				
Jardiance 10 mg, 14 tabl. powl.				
Jardiance 10 mg, 60 tabl. powl.				

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów dla porównania produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) z placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, 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 wymienionych poniżej:
 - wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu,

- otyłość.

Metodyka przeprowadzonej analizy ekonomicznej jest zgodna z oceną leku Jardiance z 2023 r. Aktualizacji poddano dane kosztowe oraz przegląd analiz ekonomicznych.

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

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] oraz [redacted] z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (217 641 PLN/QALY).

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. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 12 710 PLN/QALY oraz 17 943 PLN/QALY z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (217 641 PLN/QALY).

Wyniki analizy minimalizacji kosztów przeprowadzone przez wnioskodawcę z uwzględnieniem RSS dla produktu Jardiance wskazują na [redacted] koszty przy stosowaniu EMPA względem DAPA oraz KANA. Natomiast bez uwzględnienia RSS dla produktu Jardiance oszacowano wyższe koszty przy stosowaniu EMPA względem DAPA oraz KANA, w perspektywie NFZ i wspólnej. Należy wziąć pod uwagę, iż niższe obliczenia nie uwzględniają RSS dla produktów Forxiga i Invokana.

W analizie podstawowej (EMPA+STD vs STD) w perspektywie NFZ ceny progowe poszczególnych opakowań Jardiance są około [redacted], a w perspektywie wspólnej [redacted] od proponowanych CZN (zarówno z i bez RSS).

W dodatkowej analizie minimalizacji kosztów dla porównania EMPA vs DAPA i KANA w wariantcie nie uwzględniającym RSS w perspektywie NFZ ceny progowe poszczególnych opakowań Jardiance [redacted], a w perspektywie wspólnej [redacted] proponowanych CZN, w wariantcie uwzględniającym RSS w perspektywie NFZ [redacted], a w perspektywie wspólnej [redacted] proponowanych CZN. Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanych cen zbytu netto.

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

[redacted]

Analiza charakteryzuje się wieloma ograniczeniami wynikającymi ze złożoności problemu zdrowotnego i wynikającej z tego konieczności przyjęcia szeregu założeń, które nie oddają w pełni rzeczywistej sytuacji klinicznej. Może to prowadzić do niedoszacowania (lub przeszacowania) kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego. Ponadto wnioskodawca uwzględnił odsetek pacjentów powyżej 65 r.ż. wynikający z badania EMPA-REG OUTCOME, zamiast dostępnych rzeczywistych danych NFZ. Istotnym ograniczeniem jest również niepewność długoterminowej ekstrapolacji wyników efektywności klinicznej EMPA i STD w horyzoncie analizy.

[redacted]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel 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 dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, 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 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 wspólnej NFZ i pacjenta oraz z perspektywy pacjenta.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (od 1 kwietnia 2025 r. do 31 marca 2027 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 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 hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. W scenariuszu nowym empagliflozyna – stosowana jako terapia dodana do aktualnego leczenia – zastąpi część udziałów

standardowych schematów leczenia hipoglikemizującego u pa-cjentów niespełniających obecnych wskazań refundacyjnych flozyn, 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 wariacie podstawowym analizy przyjęto, że w scenariuszu nowym decyzją 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).

6.1.2. 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 $HbA1c \geq 7\%$ 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. cukrzycy²¹, 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 3,43 mln w I oraz 3,55 mln pacjentów w II roku refundacji.

W analizie założono, że pacjenci stosujący insulinę w monoterapii 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 EMPA z powodu przewlekłej choroby nerek. Oszacowania wnioskodawcy wskazują, że odsetek pacjentów z PChN ($eGFR < 30$ ml/min wśród chorych na cukrzycę) wyniesie 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).

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 uwzględnił wszystkich chorych z $HbA1c \geq 7\%$ (poszerzone wskazania);

²¹ https://ezdrowie.gov.pl/pobierz/nfz_o_zdrowiu_cukrzyca (data dostępu 07.11.2023 r.)

- leczenie co najmniej 2 lekami przeciwcukrzycowymi (≥ 2 OADs lub INS + OAD/OADs), od chorych z HbA1c $\geq 7\%$ odjął 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 56/2019²²), 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 51. Oszacowania liczebności populacji docelowej

Parametr	I rok	II rok	Źródło
Liczba pacjentów z cukrzycą stosujących farmakoterapię	3 432 896	3 545 050	Raport danych NFZ dot. cukrzyzy z 2019 r.
Chorzy z cukrzycą typu 2 (odjęto chorych leczonych samą insuliną - założono, że odpowiadają cukrzyzy typu 1), %	88,9%		Raport danych NFZ dot. cukrzyzy z 2019 r.
Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących farmakoterapię	3 050 129	3 149 777	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	2 864 425	2 958 006	Iloczyn powyższych

Tabela 52. Oszacowania liczebności populacji docelowej

Parametr	I rok		II rok		Źródło		
Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących farmakoterapię, z eGFR > 30 ml/min	2 864 425		2 958 006		Oszacowanie własne wnioskodawcy		
Parametr	OAD		OADS		INS		Źródło
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	
% chorych leczonych 1 OAD/ 2 OADs/ 3 OADs/INS	60,6%		24,2%		15,2%		Raport danych NFZ dot. cukrzyzy
Liczba chorych leczonych 1 OAD/ 2 OADs/ 3 OADs/INS	1 735 842	1 792 552	693 191	715 838	435 393	449 617	Iloczyn dwóch powyższych
% chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemią (HbA1c $> 7\%$)	47,9%					Dane z publikacji Witek 2012	
Liczba chorych z HbA1c $\geq 7\%$	831 468	858 632	332 038	342 886	208 553	215 367	Iloczyn dwóch powyższych
% chorych z HbA1c $\geq 7,5\%$	na	na	33,9%			Oszacowania w oparciu o dane z publikacji Witek 2012	

²²https://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.)

Liczba chorych z HbA1c $\geq 7,5\%$, spośród stosujących ≥ 2 leki	-	-	234 992	242 669	147 598	152 420	Iloczyn dwóch powyższych
% chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	52,3%						Analiza dla leku Ozempic (BIP AOTMiT 56/2019)
Liczebność populacji z wniosku	434 442	448 635	173 490	179 158	108 969	112 529	Iloczyn wszystkich odsetków oraz liczby dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących farmakoterapię
Liczba chorych na T2DM z HbA1c $\geq 7,5\%$ stosujących co najmniej 2 leki przeciwcukrzycowe, z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	-	-	122 783	126 795	77 120	79 640	Iloczyn pacjentów chorych z HbA1c $\geq 7,5\%$, 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 $\geq 7\%$)	434 442	448 635	173 490	179 158	108 969	112 529	Różnica dwóch powyższych
Parametr	I rok		II rok			Źródło	
Liczebność populacji z wniosku	716 901		740 322			Suma liczby pacjentów z poszczególnych subpopulacji	

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

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

Parametr	I rok	II rok	Źródło
Liczebność populacji z wniosku	716 901	740 322	Suma liczby pacjentów z poszczególnych subpopulacji
Udział floszyn 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 floszyn po rozszerzeniu wskazania refundacyjnego w cukrzycy typu 2.

Parametr	I rok	II rok	Źródło
Liczebność populacji docelowej (uwzględniającej rozszerzenie wskazania)	83 251	143 671	lloczyn powyższych

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

Tabela 54. 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	109 279	122 169
DAPA + STD	0	0	54 531	60 963
CANA + STD	0	0	18 088	20 222
Flozyna + STD – łącznie	0	0	181 898	203 354
STD	516 998	533 888	535 003	536 968
RAZEM	516 998	533 888	716 901	740 322
Scenariusz nowy				
EMPA + STD	83 251	143 671	192 530	265 840
DAPA + STD	41 543	71 693	96 074	132 656
CANA + STD	13 780	23 781	31 868	44 003
Flozyna + STD – łącznie	138 574	239 144	320 472	442 499
STD	378 424*	294 744	396 429	297 824
RAZEM	516 998*	533 888*	716 901	740 322

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.

Ponadto uwzględniono wykorzystanie w ramach STD inhibitorów DPP-4 i analogi GLP-1. Udziały tych grup leków oszacowano na podstawie liczby sprzedanych DDD ww. grup leków względem liczby sprzedanych DDD metforminy w okresie styczeń-marzec 2024

Szczegółowe odsetki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 55. Struktura zużycia standardowych leków przeciwcukrzycowych.

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

Terapia	Odsetek stosujących
Inhibitory DPP-4	7,5%
Analogi GLP-1	5,5%
Insulina	15,2%

Koszty

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

Koszty EMPA

Szczegóły dotyczące cen wnioskowanej technologii przedstawiono w tabelach Tabela 32 i Tabela 33.

Koszt dzienny i roczny zastosowania empagliflozyny uwzględniony w AWB wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 56. Kosztyienne i roczne zastosowania empagliflozyny w wariacie 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	4,79		6,10	
Koszt roczny	1 749,96		2 229,03	

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

- Koszty pozostałych flozyn

Do oszacowania kosztów leków Forxiga (dapagliflozyna) i Invokana (kanagliflozyna) wykorzystano ceny z obwieszczenia MZ na dzień 17 czerwca 2024 r. Koszt dzienny i roczny z perspektywy płatnika i wspólnej zastosowania dapagliflozyny i kanagliflozyny uwzględniony w AWB wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 57. Kosztyienne i roczne zastosowania DAPA i KANA z perspektywy wspólnej i NFZ

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	DAPA	KANA	DAPA	KANA
Koszt dzienny	4,45	4,45	5,34	5,34
Koszt roczny	1 625,77	1 950,19	1 625,77	1 950,19

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 kwartał 2024 r. Przyjęto, że dzienne dawki substancji czynnych odpowiadają DDD. W poniższej tabeli zaprezentowano kosztyienne i roczne poszczególnych terapii z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Tabela 58. Kosztyienne i roczne zastosowania koszt leków przeciwcukrzycowych (STD).

Terapia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Koszt dzienny [PLN/rok]	Koszt roczny [PLN/rok]	Koszt dzienny [PLN/rok]	Koszt roczny [PLN/rok]
metformina	0,59	214,95	0,66	239,87
Pochodna sulfonilomocznika	0,17	60,68	0,18	65,48
Akarboza	0,03	12,53	0,04	13,14
Inhibitory DPP-4	0,11	40,00	0,12	44,42
Analogi GLP-1	0,52	191,32	0,58	210,23
Insulina	0,49	179,33	0,52	188,56

Terapia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Koszt dzienny [PLN/rok]	Koszt roczny [PLN/rok]	Koszt dzienny [PLN/rok]	Koszt roczny [PLN/rok]
Łącznie	1,91	698,82	2,09	761,71

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 wnioskodawca oparł o dane z badania EMPA-REG OUTCOME.

Roczne oszczędności kosztów leczenia standardowego oszacowane przez wnioskodawcę wynoszą: 148,94 zł z perspektywy wspólnej oraz 128,16 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. 41-45.

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 170,53 PLN z perspektywy wspólnej oraz 170,34 PLN z perspektywy NFZ.

Szczegółowe informacje w zakresie przeprowadzonych oszacowań zawarto w AWB wnioskodawcy na str. 45-47.

Inne

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

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Prognozowana łączna liczba pacjentów stosujących EMPA w leczeniu cukrzycy we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym w wariantach podstawowym scenariusza nowego wynosi 192,5 tys. w I roku oraz 256,8 tys. w II roku analizy.

Tabela 59. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min. – maks.)	II rok (min. – maks.)
Pacjenci, u których analizowana technologia może być zastosowana	2 171 540	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	198 tys.*	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	192,5 tys. (184,2 tys. – 200,9 tys.)	256,8 tys. (251,5 tys. – 280,2 tys.)
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w nowym, rozszerzonym wskazaniu refundacyjnym (wzrost liczby pacjentów stosujących empagliflozynę)	83,3 tys. (74,9 tys. – 91,6 tys.)	143,7 tys. (129,3 tys. – 158,0 tys.)

*Liczebność populacji aktualnie stosującej wnioskowaną technologię (wszystkie refundowane wskazania) na podstawie danych według danych NFZ pozyskanych przez Agencję wynosi ok. 232 tys. pacjentów

Zgodnie z analizą wnioskodawcy, dodatkowe wydatki związane z pozytywną decyzją o rozszerzeniu refundacji dla wszystkich flozyn (empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna) oszacowano na 194,26 mln zł (I rok) i 335,25 mln zł (II rok) w wariantach bez RSS oraz na [redacted] z RSS. Wzrost wydatków płatnika związanych z pokryciem kosztów produktu Jardiance wyniesie o ok. 145,69 mln PLN w I i ok. 251,42 mln PLN w II roku refundacji w wariantach bez RSS oraz [redacted] w wariantach z RSS.

Z perspektywy wspólnej, refundacja produktu Jardiance w rozszerzonym wskazaniu wiąże się dodatkowymi wydatkami na poziomie 185,57 mln PLN w I i ok. 320,25 mln w II roku w wariantie bez RSS oraz [redacted] PLN w II roku w wariantie z RSS. Całkowity wpływ na budżet finansowania wszystkich flozyn oszacowano na 249,19 mln PLN (I rok) i 430,04 mln PLN (II rok) bez RSS oraz [redacted] w wariantie z RSS.

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 17 czerwca 2024 r., zarówno w wariantie z, jak i bez RSS.

Szczegółowe oszacowania zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln PLN]

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 ^{^#}	191,23	213,79	243,59	272,32
Koszty pozostałe*	564,75	588,64	629,58	657,27
Koszty sumaryczne [^]	755,98	802,43	873,17	929,59
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku ^{^#}	336,92	465,21	429,16	592,57
Koszty pozostałe*	613,33	672,47	693,20	767,06
Koszty sumaryczne [^]	950,25	1 137,68	1 122,36	1 359,63
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku ^{^#}	145,69	251,42	185,57	320,25
Koszty pozostałe*	48,57	83,83	63,62	109,79
Koszty sumaryczne [^]	194,26	335,25	249,19	430,04
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]
Koszty pozostałe [^]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne [^]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku ^{^#}	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne [^]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*koszty pozostałe obejmują koszty dapagliflozyny, kanagliflozyny, terapii standardowej, oszczędności wynikających z braku konieczności zastosowania INS oraz z braku występowania powikłań cukrzycy

[^] dane zaczerpnięte z modelu wnioskodawcy

przedstawione koszty obejmują koszty związane z refundacją produktu Jardiance (EMPA) (nie EMPA+STD)
Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, RSS – instrument podziału ryzyka

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 61. 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 kwietnia 2025 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.
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 45%. Wnioskodawca w analizie 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 inhibitorów SGLT2 na rynku leków przeciwcukrzycowych wydaje się 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?	?	Wnioskodawca jako technologię opcjonalną dla produktu Jardiance w skojarzeniu z terapią standardową przyjął terapię standardową. Pozostałe inhibitory SGLT2 (leki Forxiga i Invokana) nie zostały uwzględnione jako komparatory w AKL, ze względu na brak refundacji w analogicznym wskazaniu. Jednak ze względu na możliwość poszerzenia ich wskazań refundacyjnych wnioskodawca uwzględnił je w AE (CMA) oraz AWB. 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?	TAK	-
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 istniejącej 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)

6.3.1. 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 epidemio-logicznymi 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 flozyn.*

Komentarz analityków 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. Niemniej należy wskazać, iż wielkość populacji docelowej oraz poszczególne odsetki wykorzystane do oszacowań populacji docelowej były testowane w ramach analizy wrażliwości.

- *Prognozy przyszłych udziałów empagliflozyny oparto na danych historycznych dotyczących penetracji rynku przez flozyny po wprowadzeniu refundacji w 2019 r. w zawężonym wskazaniu „Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c $\geq 8\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym”, zakładając, że w nowych (rozszerzonych) wskazaniach flozyny osiągnąć taki sam % udziału rynkowego 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: Zgodnie z danymi NFZ, w ostatnich latach obserwowany jest wzrost zastosowania flozyn. Wzrost zastosowania flozyn wśród pacjentów z cukrzycą może być związany m.in. z pozycjonowaniem na wcześniejszych liniach leczenia w wytycznych klinicznych oraz faktem włączenia do wykazu bezpłatnych leków w ramach wykazu 65+. Należy zauważyć, że prognozę przyszłych udziałów rynkowych inhibitorów SGLT2 w rozszerzonych wskazaniach w AWB wnioskodawcy wykonano w oparciu o historyczne dane refundacyjne NFZ (dane NFZ z przedziału czasowego od listopada 2019 r. do kwietnia 2022 r.) zakładając takie samo tempo penetracji rynku jak osiągnięte przez flozyny w okresie pierwszych 2 lat w pierwotnym wskazaniu refundacyjnym (27% w roku 1 i 45% w roku 2).

[redacted]. Z uwagi na powyższe przyjęte przez wnioskodawcę odsetki zdaniem analityków Agencji mogą być niedoszacowane i nie odpowiadać obecnej sytuacji na rynku.

- *Ze względu na brak danych dotyczących indywidualnych instrumentów dzielenia ryzyka dla pozostałych flozyn (Forxiga i Invokana), w analizie przyjęto ceny urzędowe ww. leków, co prawdopodobnie prowadzi do przeszacowania inkrementalnego wpływu na budżet refundacji wszystkich flozyn, jednak nie wpływa na dodatkowe wydatki wynikające z refundacji Jardiance (gdyż empagliflozyna nie zastępuje w scenariuszu nowym innych flozyn lecz wyłącznie STD).*

Dodatkowe zidentyfikowane ograniczenia

- Wnioskodawca uwzględnił fakt włączenia leku Jardiance do wykazu D2 (bezpłatne leki dla pacjentów powyżej 65 lat). Odsetek pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do otrzymywania leków w ramach tego wykazu wyznaczono na podstawie [redacted] (redacted). Według danych NFZ pozyskanych przez Agencję, odsetek pacjentów powyżej 65 r.ż. stosujących lek Jardiance we wszystkich refundowanych wskazaniach w 2023 r. wynosił ok. 70%. W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wariant, w którym odsetek pacjentów w wieku 65+ przyjęto

²³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8204-105-2023-zlc> (data dostępu 15.11.2023 r.)

na poziomie 60%, co wpłynęło na wzrost wydatków płatnika o ok. 13% w I i II roku refundacji w wariantcie bez RSS i z RSS.

- 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 przyjmowało wyższą dawkę niż założono to w AWB, a co za tym idzie oszacowane przez wnioskodawcę koszty związane z zastosowaniem leku, mogą być zaniżone.

6.3.2. 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 [redacted];
- brak refundacji innych flozyn w analizowanym wskazaniu;
- alternatywne odsetki pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (41%; 63,5%);
- 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;
- lek Jardiance jako podstawa limitu w grupie flozyn;
- brak uwzględnienia obecności flozyn i STD w wykazie leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów 65+.
- uwzględnienie obecności flozyn i STD w wykazie leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów 65+ (60% populacji docelowej – na podstawie danych NFZ)²⁴;

• [redacted]

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

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

²⁴Scenariusz przedstawiony w odpowiedzi wnioskodawcy na pismo Agencji w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych

²⁵[redacted]

²⁶ Ibidem.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 62. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania analityków Agencji w perspektywie NFZ
[mln PLN]

Kategorie kosztów	Perspektywa NFZ [mln PLN]	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszty wnioskowanego leku ^{^#}		
Koszty pozostałe ^{^*}		
Koszty sumaryczne [^]		
Scenariusz nowy		
Koszty wnioskowanego leku ^{^#}		
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 powikłań cukrzycy

[^]

[#] przedstawione koszty obejmują jedynie koszty refundacji leku Jardiance, EMPA (nie EMPA+STD)

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

6.4. 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 dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

Metodyka przeprowadzonej analizy wpływu na budżet jest zgodna z analizą leku Jardiance z 2023 r. Aktualizacji poddano dane kosztowe oraz dane populacyjne.

Prognozowana łączna liczba pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wynosi 192,5 tys. pacjentów w I. roku oraz 256,8 tys. w II. roku analizy. W tym liczba pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w nowym, rozszerzonym wskazaniu refundacyjnym wynosi 83,3 tys. pacjentów w I. roku oraz 143,7 tys. w II. roku analizy (wzrost liczby pacjentów stosujących EMPA).

Zgodnie z analizą wnioskodawcy, dodatkowe wydatki płatnika publicznego związane z pozytywną decyzją o rozszerzeniu refundacji dla wszystkich flozyn (empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna) oszacowano na 194,26 mln zł (I rok) i 335,25 mln zł (II rok) w wariantach bez RSS oraz [REDACTED] z RSS. Wzrost wydatków płatnika na produkt Jardiance wyniesie o ok. 145,69 mln PLN w I i ok. 251,42 mln PLN w II roku refundacji w wariantach bez RSS oraz [REDACTED] w wariantach z RSS.

Z perspektywy wspólnej, refundacja produktu Jardiance w rozszerzonych wskazaniach wiąże się dodatkowymi wydatkami na poziomie 185,57 mln PLN w I i ok. 320,25 mln w II roku w wariantach bez RSS oraz [REDACTED] PLN w II roku w wariantach z RSS. Całkowity wpływ na budżet finansowania wszystkich flozyn oszacowano na 249,19 mln PLN (I rok) i 430,04 mln PLN (II rok) bez RSS oraz [REDACTED] w wariantach z RSS.

Należy zwrócić uwagę, iż z powodu braku informacji o RSS dla leków Forxiga oraz Invokana w ramach oszacowań AWB dla ww. dwóch flozyn w analizie wnioskodawcy przyjęto cenę z obwieszczenia MZ na dzień 17 czerwca 2024 r., zarówno w wariantach z, jak i bez RSS.

Ograniczenia analizy wiążą się z oszacowaniem liczebności populacji, w tym m.in. niepewność w zakresie uwzględnionego odsetka pacjentów w wieku powyżej 65+ lat lub przyjętych przyszłych udziałów rynkowych inhibitorów SGLT2 w rozszerzonym wskazaniu.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. 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 20.11.2024 r. W ramach wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe: *Jardiance*, *empagliflozin*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje refundacyjne pochodzące z 9 instytucji, dotyczące zastosowania produktu leczniczego Jardiance w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów. Rekomendacje NICE, PBAC, ZIN, HAS oraz CADTH podlegały aktualizacji.

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

Nie odnaleziono dodatkowych rekomendacji refundacyjnych względem oceny przeprowadzonej w 2023 r.

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 przeciwcukrzycowymi 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 2016/2019).

Rekomendacje pozytywne warunkowo: CADTH 2015, SMC 2014, PTAC 2021.

Podsumowanie informacji zawartych w rekomendacjach refundacyjnych przedstawia tabela poniżej.

Tabela 63. 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"> sulfonylomocznik 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 u dorosłych, tylko w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.</p> <p>Empagliflozyna w skojarzeniu z insuliną z innymi lekami przeciw cukrzycowymi 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 sulfonylomocznikiem.</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 taką samą 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 sulfonylomocznik jest nietolerowany, terapia potrójna w połączeniu z metforminą i standardowym leczeniem, do datek 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 przeciw cukrzycowymi (metformina; metformina plus sulfonylomocznik; tiazolidinedion ± metformina; oraz insulina) i nie była gorsza od sulfonylomocznika 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

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none"> o pacjent ma wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe w ciągu całego życia z powodu rozpoznania cukrzycy typu 2 w dzieciństwie lub jako młody dorosły; lub o pacjent ma cukrzycową chorobę nerek**; oraz • docelowa wartość HbA1c (53 mmol/mol lub mniej) nie została osiągnięta pomimo regularnego stosowania doustnych leków przeciw cukrzycowych 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]. <p>* Definiowane jako: przebycie choroby sercowo-naczyniowej (tj. dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego, przeszłona 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 albumina: 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 leczeniem przy prognozie opłacalności wynoszącym 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

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>i wysiłku fizycznego.</p> <p>Rekomendacja negatywna:</p> <ul style="list-style-type: none"> Monoterapia oraz terapia dwulekowa w połączeniu z insuliną; niewystarczające, aby uzasadnić pokrycie kosztów ze środków publicznych w świetle dostępnych alternatyw w postaci monoterapii i terapii podwójnej z insuliną. <p><u>Uzasadnienie:</u> Korzyść kliniczna jest niewystarczająca, aby uzasadnić finansowanie ze środków publicznych biorąc pod uwagę dostępne alternatywy.</p>
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</p> <p>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 sulfonylomocznika lub pioglitazonu jest nieodpowiednie.

*** AWMMSG wydało pozytywną opinię w zakresie stosowania 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

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

W tabelach poniżej przedstawiono warunki finansowania ze środków publicznych w krajach UE i EFTA produktu leczniczego Jardiance:

- Jardiance, empagliflozinum, tabl. powl., 10 mg, 14 szt., GTIN: 05909991138493,
- Jardiance, empagliflozinum, tabl. powl., 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909991138516,
- Jardiance, empagliflozinum, tabl. powl., 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909991138509,

W przypadku prezentacji produktu leczniczego: Jardiance, empagliflozinum, tabl. powl., 10 mg, 60 szt., GTIN: 05909991138523, odstąpiono od tabelarycznego przedstawienia warunków finansowania ze środków publicznych w krajach UE i EFTA, gdyż zgodnie z informacją przedstawioną we wniosku refundacyjnym, produkt leczniczy Jardiance 10 mg 60 tabl. nie jest dostępny w obrocie i tym samym nie jest refundowany w żadnym kraju UE i EFTA.

Tabela 64. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (Jardiance 10 mg 14 tabl.)

Państwo	Czy jest refundowany/ poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak/		
Belgia	Nie		
Bułgaria	Nie		
Chorwacja	Nie		
Cypr	Nie		
Czechy	Nie		
Dania	Nie		
Estonia	Nie		
Finlandia	Nie		
Francja	Nie		
Grecja	Nie		
Hiszpania	Nie		
Holandia	Nie		
Irlandia	Nie		
Islandia	Nie		
Liechtenstein	Nie		
Litwa	Nie		
Luksemburg	Nie		
Łotwa	Nie		
Malta	Nie		
Niemcy	Tak/		
Norwegia	Nie		
Portugalia	Nie		
Rumunia	Nie		
Słowacja	Nie		
Słowenia	Nie		
Szwajcaria	Nie		
Szwecja	Nie		
Węgry	Nie		

Państwo	Czy jest refundowany/ poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Włochy	Nie		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Jardiance 10 mg 14 tabl. jest finansowany w 2 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Tabela 65. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (Jardiance 10 mg 28 tabl.)

Państwo	Czy jest refundowany/ poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie		
Belgia	Nie		
Bułgaria	Nie		
Chorwacja	Nie		
Cypr	Nie		
Czechy	Tak		
Dania	Nie		
Estonia	Nie		
Finlandia	Nie		
Francja	Nie		
Grecja	Nie		
Hiszpania	Nie		
Holandia	Tak		
Irlandia	Tak		
Islandia	Nie		
Liechtenstein	Nie		
Litwa	Nie		
Luksemburg	Nie		
Łotwa	Nie		
Malta	Nie		
Niemcy	Nie		
Norwegia	Nie		
Portugalia	Nie		
Rumunia	Nie		

Państwo	Czy jest refundowany/ poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Słowacja	Tak		
Słowenia	Nie		
Szwajcaria	Nie		
Szwecja	Nie		
Węgry	Nie		
Włochy	Tak		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Jardiance 10 mg 28 tabl. jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Tabela 66. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (Jardiance 10 mg 30 tabl.)

Państwo	Czy jest refundowany/ poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak		
Belgia	Tak		
Bułgaria	Tak		

Państwo	Czy jest refundowany/ poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
		[Redacted]	
Chorwacja	Tak [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Cypr	Tak [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Czechy	Tak [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Dania	Tak [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Estonia	Tak [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Finlandia	Tak [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Państwo	Czy jest refundowany/ poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Francja	Tak		
Grecja	Tak		
Hiszpania	Tak		
Holandia	Nie dotyczy		
Irlandia	Nie dotyczy		
Islandia	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Nie dotyczy		
Litwa	Tak		
Luksemburg	Tak		
Łotwa	Tak		
Malta	Nie dotyczy		
Niemcy	Tak		
Norwegia	Tak		
Portugalia	Tak		
Rumunia	Nie dotyczy		
Słowacja	Nie dotyczy		
Słowenia	Tak		
Szwajcaria	Tak		
Szwecja	Tak		
Węgry	Tak		
Włochy	Nie dotyczy		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Jardiance 10 mg 28 tabl. jest finansowany w 22 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 26.09.2024 r., znak PLR.4500.3311.2024.2.EBI, PLR.4500.3313.2024.2.EBI, PLR.4500.3319.2024.2.EBI, PLR.4500.3321.2024.2.EBI (data wpływu do AOTMiT 26.09.2024 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. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Jardiance, empagliflozyna, tabl. powł., 10 mg, 14 szt., GTIN: 05909991138493,
- Jardiance, empagliflozyna, tabl. powł., 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909991138516,
- Jardiance, empagliflozyna, tabl. powł., 10 mg, 60 szt., GTIN: 05909991138523,
- Jardiance, empagliflozyna, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909991138509

we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ 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 i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

Aktualne 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 (szczegółowe kryteria określające wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe pozostają bez zmian). Wnioskowane wskazanie stanowi zatem rozszerzenie populacji refundacyjnej o chorych stosujących jeden lek przeciwcukrzycowy oraz chorych z HbA1c $\geq 7\%$ i $< 7,5\%$.

Poprzednia ocena Agencji dotycząca produktu leczniczego Jardiance z 2023 r.²⁷ stanowiła aktualizację oceny z 2022 r.²⁸ i obejmowała leczenie pacjentów cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (szczegółowe kryteria określające wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe bez zmian). Jednocześnie, w analizach farmakoekonomicznych dołączonych do wniosku, jako definicję niekontrolowanej glikemii przyjęto HbA1c $\geq 7\%$.

W związku z powyższym należy zaznaczyć, że analizy przedłożone przez wnioskodawcę w ramach przedmiotowego wniosku stanowią zasadniczo aktualizację analiz przeprowadzonych w 2023 r.

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

²⁷ <https://bip.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/8243-zlecenie-123-2023>

²⁸ <https://bip.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7756-56-2022-zlc>

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). Przy czym, biorąc pod uwagę zindywidualizowane podejście do pacjenta z cukrzycą oraz fakt, iż wytyczne 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 dostępne są we wskazaniu częściowo pokrywającym się z wnioskowanym (u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$) 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). W związku z powyższym, w proponowanym rozszerzeniu populacji pozostałe flozyny i GLP-1 stanowią obecnie nierefundowane terapie opcjonalne.

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 formalne komparatory względem siebie.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analizę kliniczną oparto na jednym randomizowanym badaniu klinicznym EMPA-REG OUTCOME oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny (+ terapia podstawowa) vs PLC (+ terapia podstawowa) w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego.

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

Z uwagi na fakt, że obecny wniosek dotyczy rozszerzenia populacji refundacyjnej EMPA o chorych stosujących jeden lek przeciwcukrzycowy oraz chorych z HbA1c $\geq 7\%$ i $< 7,5\%$ oprócz ogólnych wyników dla populacji stosującej EMPA-10 mg, przedstawiono również wyniki dostępne w zależności o wyjściowego poziomu HbA1c²⁹.

Należy wskazać, iż badanie EMPA-REG OUTCOME zaprojektowano w sposób umożliwiający z odpowiednią mocą statystyczną ocenić zakładane punkty końcowe u wszystkich chorych leczonych empagliflozyną – bez względu na dawkowanie (analiza główna badania - łączne wyniki dla EMPA-25 i EMPA-10), stąd analizy w podgrupach, w tym w podgrupie pacjentów stosujących EMPA w dawce 10 mg miały charakter eksploracyjny.

W ramach oceny I-rzędowego punktu końcowego nie stwierdzono IS różnic pomiędzy empagliflozyną stosowaną w dawce 10 mg (EMPA-10) + STD vs STD 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 między grupami 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.

W grupie EMPA-10 + STD raportowano również IS redukcję ryzyka zgonu ogółem – HR= 0,70 (95% CI: 0,56; 0,87), p=0,001 oraz hospitalizacji bez względu na przyczynę – HR=0,84 (95% CI: 0,77; 0,92), p<0,001.

²⁹ Zgodnie z informacją podaną w AKL wnioskodawcy, w ramach badania EMPA-REG OUTCOME dostępne były dane dla podgrupy chorych wyróżnionych ze względu na stężenie wyjściowe HbA1c, ale z różnymi progami, w tym 7% oraz 8%

Istotną statystycznie wyższość EMPA-10 + STD vs PLC + STD uzyskano w zakresie zgonów sercowo-naczyniowych – HR = 0,65 (95%CI: 0,50; 0,85), p=0,002. W zakresie pozostałych odrębnie analizowanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym: zawału serca ogółem, zawału serca niezakończonym zgonem, niemego zawału serca, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, angioplastyki naczyń wieńcowych, udaru mózgu ogółem, udaru mózgu niezakończonym zgonem i przemijającego napadu niedokrwienego różnice nie osiągnęły poziomu IS.

W powyższym zakresie spójne wyniki uzyskano dla EMPA-10 i dla populacji łącznej badania EMPA-REG OUTCOME.

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 i ciężkiej niewydolności serca.

Dodatkowo istotną statystycznie wyższość ocenianej interwencji wykazano również dla punktów końcowych obejmujących: zdarzenia mikronaczyniowe – rozpoznanie lub pogorszenie nefropatii lub zgon sercowo-naczyniowy oraz nowe rozpoznanie lub pogorszenie nefropatii; kontrolę glikemii – średnia zmiana zawartości HbA1C, dodanie dodatkowego leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja dotychczasowej terapii związana z zastosowaniem ocenianego leczenia; średnią zmianę stężenia glukozy na czczo względem wartości wyjściowych; kontrolę masy ciała w zakresie średniej zmiany masy ciała względem wartości wyjściowych; średnią zmianę wartości mierników otyłości i otłuszczenia ciała; kontrolę ciśnienia tętniczego krwi oraz utrzymanie czynności nerek – w zakresie średniej zmiany eGFR.

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 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 skojarzonej³⁰. Przy czym brak jest wyników uwzględniających subpopulacje pacjentów po nieskuteczności 1 leku przeciwcukrzycowego, w zależności od stosowanego schematu leczenia, co ogranicza wnioskowanie w przedmiotowym zakresie. Ponadto, 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 badaniu EMPA-REG OUTCOME 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), ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=0,88 [0,82; 0,95], p=0,0005), ostrej niewydolności nerek (RR=0,78 [0,62; 0,98], p=0,0318) oraz incydentów zakrzepowo-zatorowego (RR=0,45 [0,20; 0,98], p=0,0447)

W ramieniu EMPA-10 odnotowano IS większe ryzyko wystąpienia zakażenia narządów płciowych (RR=3,62 [2,59; 5,07], p<0,0001).

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.

³⁰ 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.

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

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

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] oraz [REDACTED] z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (217 641 PLN/QALY).

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. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 12 710 PLN/QALY oraz 17 943 PLN/QALY z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (217 641 PLN/QALY).

W analizie podstawowej (EMPA+STD vs STD) w perspektywie NFZ ceny progowe poszczególnych opakowań Jardiance są około [REDACTED], a w perspektywie wspólnej [REDACTED] od proponowanych CZN (zarówno z i bez RSS).

W dodatkowej analizie minimalizacji kosztów dla porównania EMPA vs DAPA i KANA w wariantcie nie uwzględniającym RSS w perspektywie NFZ ceny progowe poszczególnych opakowań Jardiance [REDACTED], a w perspektywie wspólnej [REDACTED] proponowanych CZN, w wariantcie uwzględniającym RSS w perspektywie NFZ [REDACTED], a w perspektywie wspólnej [REDACTED] proponowanych CZN. Oszacowane wartości progowe są [REDACTED] od wnioskowanych cen zbytu netto.

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

[REDACTED]

Analiza charakteryzuje się wieloma ograniczeniami wynikającymi ze złożoności problemu zdrowotnego i wynikającej z tego konieczności przyjęcia szeregu założeń, które nie oddają w pełni rzeczywistej sytuacji klinicznej. Może to prowadzić do niedoszacowania (lub przeszacowania) kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego. Ponadto wnioskodawca uwzględnił odsetek pacjentów powyżej 65 r.ż. wynikający z badania EMPA-REG OUTCOME, zamiast dostępnych rzeczywistych danych NFZ. Istotnym ograniczeniem jest również niepewność długoterminowej ekstrapolacji wyników efektywności klinicznej EMPA i STD w horyzoncie analizy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z analizą wnioskodawcy, dodatkowe wydatki płatnika publicznego związane z pozytywną decyzją o rozszerzeniu refundacji dla wszystkich flozyn (empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna) oszacowano na 194,26 mln zł (I rok) i 335,25 mln zł (II rok) w wariantcie bez RSS oraz na [REDACTED] z RSS. Wzrost wydatków płatnika na produkt Jardiance wyniesie o ok. 145,69 mln PLN w I i ok. 251,42 mln PLN w II roku refundacji w wariantcie bez RSS oraz [REDACTED] w wariantcie z RSS

Z perspektywy wspólnej, refundacja produktu Jardiance w rozszerzonych wskazaniach wiąże się dodatkowymi wydatkami na poziomie 185,57 mln PLN w I i ok. 320,25 mln w II roku w wariantcie bez RSS oraz [REDACTED] PLN w II roku w wariantcie z RSS. Całkowity wpływ na budżet finansowania wszystkich flozyn oszacowano na 249,19 mln PLN (I rok) i 430,04 mln PLN (II rok) bez RSS oraz [REDACTED] w wariantcie z RSS.

Ograniczenia analizy wiążą się z oszacowaniem liczebności populacji, w tym m.in. niepewność w zakresie uwzględnionego odsetka pacjentów w wieku powyżej 65+ lat lub przyjętych przyszłych udziałów rynkowych inhibitorów SGLT2 w rozszerzonym wskazaniu.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje refundacyjne pochodzące z 9 instytucji, dotyczące zastosowania produktu leczniczego Jardiance w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów. Rekomendacje NICE, PBAC, ZIN, HAS oraz CADTH podlegały aktualizacji.

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

Nie odnaleziono dodatkowych rekomendacji refundacyjnych względem oceny przeprowadzonej w 2023 r.

11. 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 67. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p><i>Uwaga 1. W związku z faktem, iż analizy HTA przedłożone w 2023 r. do oceny leku Jardiance dotyczyły wskazania bardzo zbliżonego do obecnego tj. cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym (...) aktualne analizy należy uzupełnić o podsumowanie wprowadzonych zmian i różnic uzyskanych względem poprzedniej oceny.</i></p> <p><i>Ponadto, proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych tak, aby odpowiadały wnioskowanemu rozszerzeniu wskazania refundacyjnego tj. rozszerzenie obecnej populacji refundacyjnej o chorych stosujących tylko jeden lek przeciwcukrzycowy z HbA1c $\geq 7\%$ oraz stosujących dwa lub więcej leki przeciwcukrzycowe z HbA1c $\geq 7\%$ i $< 7,5\%$) i zachowały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, a także charakterystyki populacji.</i></p> <p><i>Należy również zauważyć, iż w dniu 30.10.2024 r. zostanie opublikowane obwieszczenie Prezesa GUS w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018-2022 i tym samym zmieni się wysokość progu opłacalności. Proszę o jego uwzględnienie w analizie ekonomicznej</i></p>	?	<p>Przedstawiono wyjaśnienia.</p> <p>Wnioskodawca wskazał trudność w wyróżnieniu elementów raportu HTA, które uległy zmianie względem poprzednich wersji.</p> <p>Odniesiono się do dostosowania analiz do wnioskowanego wskazania oraz ich aktualizacji (m.in. względem nowego progu opłacalności).</p>
<p><i>Uwaga 3. AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</i></p> <p><i>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 sulfonylomocznika oraz insuliny i jej (...). Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. W związku z tym należy zauważyć, że do leków refundowanych w zbliżonej populacji należą zarówno inhibitory SGLT-2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna), jak i agoniści receptora GLP-1 (dulaglutyd, semaglutyd). W przypadku ujednoczenia wskazań refundacyjnych dla pozostałych floczyn lub agonistów receptora GLP-1 (ujednoczenie w zakresie poziomu HbA1c i/lub stosowanej linii leczenia) będą one stanowiły komparatory względem siebie. Na zastosowanie leków z powyższych grup u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowonaczyniowym wskazują również wytyczne PTD 2023.</i></p>	NIE	<p>Przedstawiono wyjaśnienia.</p> <p>Wnioskodawca wskazał na zindywidualizowane podejście do terapii oraz fakt, że na chwilę obecną dapagliflozyna nie stanowi formalnie komparatora w ocenianej populacji.</p>
<p><i>Uwaga 4. AKL nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych (§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).</i></p> <p><i>W kryteriach PICOS przeglądu systematycznego zaznaczono, że oprócz badań RCT, uwzględniono także badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, post-marketingowe lub rejestry chorych. Niemniej żadne z odnalezionych badań RWE nie spełniło określonych kryteriów włączenia. Biorąc pod uwagę metodologię badań rzeczywistej praktyki klinicznej oraz fakt, iż stanowią uzupełnienie przeglądu badań pierwotnych i wtórnych kryteria ich włączenia, szczególnie w zakresie oceny bezpieczeństwa powinny być szersze.</i></p>	?	<p>Przedstawiono wyjaśnienia.</p>
<p><i>Uwaga 6. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).</i></p> <p><i>Z uwagi na obecne wskazanie refundacyjne empagliflozyny dotyczące cukrzycy typu 2 oraz przebieg jego zmian (rozszerzenia dotyczące poziomu HbA1c, ale nie liczby stosowanych leków hipoglikemizujących) zasadnym jest przedstawienie w analizie wrażliwości AE i BIA wariantu uwzględniającego pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujący co najmniej dwa leki hipoglikemizujące, z HbA1c $\geq 7\%$ i bardzo</i></p>	?	<p>Przedstawiono wyjaśnienia.</p> <p>Wnioskodawca wskazał, na brak danych pozwalających na wyróżnienie wskazanej podgrupy.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (rozszerzenie obecnie obowiązującego wskazania wyłącznie zakresie poziomu HbA1c).</p>		
<p>Uwaga 8. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>W modelu nie uwzględniono:</p> <p>a) zmian masy ciała – przyjęto założenie, że pacjent ma BMI powyżej lub poniżej określonego poziomu. Założenie nie zostało również przetestowane w ramach analizy wrażliwości. Zwiększenie i zmniejszenie, BMI u chorych na cukrzycę typu 2 wpływają na stan pacjenta i tym samym np. na użyteczność;</p> <p>b) części powikłań cukrzycy takich jak np. utrata wzroku, amputacje, hipoglikemia, choroby niedokrwiennej, wystąpienie kolejnego zawału serca lub udaru;</p> <p>c) zmian poziomu HbA1c w czasie horyzontu czasowego analizy. Dodatkowego wyjaśnienia i określenia wpływu na wyniki analizy wymaga również założenie, że efekt leczenia empagliflozyną w każdym rodzaju zdarzeń utrzymuje się w obrębie subpopulacji.</p> <p>Zwracam się również z prośbą o przedstawienie w ramach analizy ekonomicznej wariantu dodatkowego zawierającego analizę minimalizacji kosztów dla porównania empagliflozyny z kanagliflozyną i dapagliflozyną, a w przypadku braku danych umożliwiających przeprowadzenie takiej analizy, zawierającego analizę kosztów konsekwencji.</p>	TAK/NIE	<p>Przedstawiono wyjaśnienia.</p> <p>Wnioskodawca ze względu na brak dojrzałych danych dotyczących najbardziej odległych powikłań cukrzycy, odstąpił od modelowania ww. zdarzeń.</p> <p>Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy minimalizacji kosztów w wariacie z RSS i bez RSS.</p>
<p>Uwaga 9. 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 RCT 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.</p> <p>Należy również dodać, iż badanie EMPA-REG OUTCOME jest zgodne z populacją wnioskowaną w odniesieniu do pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym określonym jako potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa. W powyższym badaniu brak jest bezpośrednich wyników odpowiadających populacji pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą bez potwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej charakteryzującej się jedynie obecnością czynników ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej.</p> <p>W związku z tym, w opinii analityków Agencji należy przedstawić oszacowania cen wynikających z art. 13 ustawy o refundacji.</p>	NIE	<p>Przedstawiono wyjaśnienie.</p> <p>Wnioskodawca uznał, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.</p>
<p>Uwaga 10. Analiza wrażliwości AE nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Analizę wrażliwości należy uzupełnić o wariant uwzględniający wyniki skuteczności raportowane odrębnie dla EMPA 10 mg</p>	NIE	<p>Przedstawiono wyjaśnienia.</p> <p>Wnioskodawca wskazał, że wyniki dla populacji łączonej (10 mg+ 25 mg) i populacji otrzymującej tylko dawkę 10 mg są spójne.</p>

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Aranow 2017** Aronow WS, Shamliyan T. Comparative effectiveness and safety of empagliflozin on cardio-vascular 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
- Kani 2024** Kani R, Watanabe A, Miyamoto Y, et al. Comparison of Effectiveness Among Different Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors According to Underlying Conditions: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2024, 13:031805. 10.1161/JAHA.123.031805
- Li 2023** Li J, Zhu C, Liang J, Hu J, Liu H, Wang Z, Guan R, Chow J, Yan S, Li L, Ma F, Ma G. Cardiovascular benefits and safety of sotagliflozin in type 2 diabetes mellitus patients with heart failure or cardiovascular risk factors: a bayesian network meta-analysis. *Front Pharmacol* 2023; 14:1303694. DOI:10.3389/fphar.2023.1303694
- 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
- Sinha 2024** Sinha T, Gul U, Babar NN, et al. The Comparison of the Effectiveness of Dapagliflozin and Empagliflozin in the Prevention of Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis. *Cureus*. 2024;16(9):e69711. Published 2024 Sep 19. doi:10.7759/cureus.69711
- 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

- AACE 2023** Samson SL, Vellanki P, Blonde L, Christofides EA, Galindo RJ, Hirsch IB, Isaacs SD, Izuora KE, Low Wang CC, Twining CL, Umpierrez GE, Valencia WM. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2023 Update. *Endocr Pract*. 2023 May;29(5):305-340.
- ACP 2024** Qaseem A, Obley A.J, Hicks L.A, et al. Newer Pharmacologic Treatments in Adults With Type 2 Diabetes: A Clinical Guideline From the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, Volume 177, Number 5 <https://doi.org/10.7326/M23-2788>, 19 April 2024. <https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M23-2788?download=true&journalCode=aim> [dostęp: 21.10.2024 r.]
- 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.)
- ADA 2024** American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S1-S322. Dostępne on-line pod adresem: https://diabetesjournals.org/care/issue/47/Supplement_1 (Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.)

ADS 2024	Australian Diabetes Society. Guidance concerning the use of glycated haemoglobin for the diagnosis of diabetes mellitus. Originally published in July 2015, and was updated in May 2023. Dostępne online pod adresem: https://www.diabetessociety.com.au/wp-content/uploads/2023/05/Guidance-concerning-the-use-of-glycated-haemoglobin-for-the-diagnosis-of-diabetes-mellitus-Final-May-2023.pdf
ESC 2023	Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal (2023) 44, 4043–4140. https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/CVD-and-Diabetes-Guidelines [dostęp: 22.10.2024 r.]
PTD 2024	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2024. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Dostępne on-line pod adresem: https://ptdiab.pl/zalecenia-ptd/zalecania-aktywniczlonkowie-2024 (Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.)
RACGP 2024	Royal Australian College of General Practitioners. Management of type 2 diabetes: A handbook for general practice. 2020. Dostępne online pod adresem: https://www.racgp.org.au/getattachment/41fee8dc-7f97-4f87-9d90-b7af337af778/Management-of-type-2-diabetes-A-handbook-for-general-practice.aspx
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
ChPL Jardiance	Charakterystyka Produktu Leczniczego Jardiance (16.06.2014; ostatnia aktualizacja: 13.08.2024)
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, Schernthaner 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.
Fendler 2012	Fendler W, Borowiec M, Baranowska-Jazwiecka A, Szadkowska A, Skala-Zamorowska E, Deja G, Jarosz-Chobot P, Techmanska I, Bautembach-Minkowska J, Mysliwiec M, Zmyslowska A, Pietrzak I, Malecki MT, Mlynarski W. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. <i>Diabetologia.</i> 2012 ;55(10):2631-2635.
Fitchett 2016a	Fitchett DH, Inzucchi S, Lachin J, Wanner C, Mattheus M, Johansen OE, Woerle H-J, Broedl UC, Zinman B. EFFECT OF EMPAGLIFLOZIN ON MORTALITY AND CAUSES OF DEATH IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AT HIGH CARDIOVASCULAR RISK. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2016;67(13_S):1869-1869. doi:10.1016/S0735-1097(16)31870-
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. <i>Clin Drug Investig.</i> 2018;38(5):417-426. doi:10.1007/s40261-018-0620-x
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. <i>N Engl J Med.</i> 2015 Jul 16;373(3):232-42.
IDF 2013	IDF Diabetes Atlas. Sixth Edition. The Book. 2013. Dostępne on-line pod adresem: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf (Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.)
IDF 2014	IDF Diabetes Atlas. Sixth Edition. Poster Update 2014. Dostępne on-line pod adresem: http://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014_EN.pdf (Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.)
IDF 2015	IDF Diabetes Atlas. Seventh Edition. 2015. Dostępne on-line pod adresem: http://www.diabetesatlas.org/ (Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.)
IDF 2017	IDF Diabetes Atlas. Eighth Edition. 2017. Dostępne on-line pod adresem: http://www.diabetesatlas.org/ (Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.)
IDF 2019	IDF Diabetes Atlas. Ninth Edition. 2019 Dostępne on-line pod adresem: http://www.diabetesatlas.org/ (Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.)
IDF 2021	IDF Diabetes Atlas. Tenth Edition. 2021. Dostępne on-line pod adresem: http://www.diabetesatlas.org/ (Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.)
Inzucchi 2015	Prezentacja wideo podsumowująca wyniki badania EMPA-REG OUTCOME, zaprezentowana 17 września 2015 roku na konferencji EASD, dostępna na stronie http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/outcomes . Data ostatniego dostępu: 23 stycznia 2017
Jurišić-Eržen 2016	Jurišić-Eržen D, Johansen O, George J, Mattheus M, Zinman B, Inzucchi S. Effect of empagliflozin when added to insulin in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular (CV) risk: results from EMPA-REG OUTCOME Abstract #732, EASD 2016 Dostępne online pod adresem: http://www.easdvirtualmeeting.org/ (Data ostatniego dostępu: 06.10.2016)

- Jurišić-Eržen 2016a** Jurišić-Eržen D, Johansen O, George J, Mattheus M, Zinman B, Inzucchi S. Effect of empagliflozin when added to insulin in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular (CV) risk: results from EMPA-REG OUTCOME || Poster #732, EASD 2016
Dostępne online pod adresem: <http://www.easdvirtualmeeting.org/>
Data ostatniego dostępu: 06.10.2016
- 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
- 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.
- 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
- 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
- Neeland 2016** Neeland IJ, McGuire DK, Fernandez CS, Mattheus M, Woerle HJ, Johansen O, Fitchett D. Effect of empagliflozin on anthropometry and indices of visceral and total adiposity in patients with type 2 diabetes mellitus and high cardiovascular risk: EMPA-REG OUTCOME || Abstract #730, EASD 2016
Dostępne online pod adresem: <http://www.easdvirtualmeeting.org/>
Data ostatniego dostępu: 06.10.2016
- Neeland 2016b** Neeland IJ, McGuire DK, Fernandez CS, Mattheus M, Woerle HJ, Johansen O, Fitchett D. Effect of empagliflozin on anthropometry and indices of visceral and total adiposity in patients with type 2 diabetes mellitus and high cardiovascular risk: EMPA-REG OUTCOME || Poster #730, EASD 2016
Dostępne online pod adresem: <http://www.easdvirtualmeeting.org/>
Data ostatniego dostępu: 06.10.2016
- NFZ 2019** NFZ o zdrowiu. cukrzyca. Data publikacji: 2019-11-13. Dostępne on-line pod adresem: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-cukrzyca>
- NFZ 2019** NFZ. Analizy problemów zdrowotnych. Udział poszczególnych typów cukrzycy. Dostępne on-line pod adresem: https://analizy.mz.gov.pl/app/cukrzyca_pl
- NFZ 2024** NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Dane na dzień: 4 czerwca 2024. Dostępne on-line pod adresem: <https://dane.gov.pl/pl/dataset/3466,nfz-o-zdrowiu-cukrzyca> (Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.)
- 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
- 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
- Polakowska 2011** Polakowska M, Piotrowski W. Incidence of diabetes in the Polish population: results of the Multicenter Polish Population Health Status Study--WOBASZ. Pol Arch Med Wewn. 2011;121(5):156-63.
- Pudzianowska-Kuznicka 2021** Puzianowska-Kuźnicka M, Januszkiewicz-Caulier J, Kuryłowicz A, Mossakowska M, Zdrojewski T, Szybalska A, Skalska A, Chudek J, Franek E. Prevalence and socioeconomic predictors of diagnosed and undiagnosed diabetes in oldest-old and younger Caucasian seniors: results from the PolSenior study. Endokrynol Pol. 2021;72(3):249-255.
- PZH 2019** Podsumowanie Projektu ROZPOWSZECHNIENIE CUKRZYCY I KOSZTY NFZ ORAZ PACJENTÓW – A.D. 2017. Ekspertyza przygotowana przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – PZH, Komisje ds. oceny epidemiologii cukrzycy w Polsce oraz ds. oceny kosztów cukrzycy i ich uwarunkowań w Polsce Komitetu Zdrowia Publicznego PAN oraz firmę PEX
PharmaSequence. Warszawa, wrzesień 2019 r. Dostępne on-line pod adresem: https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2020/01/Ekspertyza_cukrzyca_raport_ko%C5%84cowy.pdf (Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.)
- 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
- 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
- Rutkowski 2014** Rutkowski M, Bandosz P, Czupryniak L, Gaciong Z, Solnica B, Jasiel-Wojculewicz H, Wyrzykowski B, Pencina MJ, Zdrojewski T. Short Report: Epidemiology. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Poland—the NATPOL 2011 Study. Diabet. Med. 2014; 31: 1568–1571.

- Rutkowski 2020** Rutkowski M, Wojciechowska A, Śmigielski W, Drygas W, Piwońska A, Pająk A, Tykarski A, Kozakiewicz K, Waśniewska MK, Zdrojewski T. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Poland in 2005-2014: results of the WOBASZ surveys. *Diabet Med.* 2020;37(9):1528-1535.
- Scherthner 2016** Scherthner G, Scheen A, Naderali E, Johansen OE, Mattheus M, Zinman B. Impact of Changes in Glucose-Lowering Therapy on Analyses of Glycemic Control and Weight in EMPA-REG OUTCOME || Abstract #1127-P, ADA 2016
- Scherthner 2016a** Scherthner G, Scheen A, Naderali E, Johansen OE, Mattheus M, Zinman B. Impact of Changes in Glucose-Lowering Therapy on Analyses of Glycemic Control and Weight in EMPA-REG OUTCOME || Poster#1127-P, ADA 2016.
- Scirica 2013** Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon 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.
- Szczeklik 2023/
Sieradzki 2023** Sieradzki J, Płaczkiwicz-Jankowska E. Ckryzyc. Interna Szczeklika 2023, Medycyna Praktyczna, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.13.1>. [data dostępu: 09.11.2024]
- Topór-Mądry 2019** Topór-Mądry R, Wojtyniak B, Strojek K, Rutkowski D, Bogusławski S, Ignaszewska-Wyrzykowska A, Jarosz-Chobot P, Czech M, Kozierkiewicz A, Chlebus K, Jędrzejczyk T, Mysliwiec M, Polanska J, Wysocki MJ, Zdrojewski T. Prevalence of diabetes in Poland: a combined analysis of national databases. *Diabet Med.* 2019 Oct;36(10):1209-1216.
- Wanner 2016a** Wanner C, Lee C, Woerle HJ, Mattheus M, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and mirco-vascular outcomes in EMPA-REG OUTCOME. Poster nr. 1086-P, ADA 2016.
- 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.
- WHO 2014** World Health Organization. Global Status Report on noncommunicable diseases. 2014.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>
Data ostatniego dostępu: 12 grudnia 2016 r.
- WHO 2024** Dostępne online pod adresem: <https://www.who.int/news/item/13-11-2024-urgent-action-needed-as-global-diabetes-cases-increase-four-fold-over-past-decades>
- WHO 2024** World Health Organization. Diabetes. Pobrano z: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (dostęp 03.12.2024 r.)
- Wierucki 2022** Wierucki Ł, Wojciechowska A, Więckiel-Lisowska K, Korzon-Burakowska A, Bandosz P, Zdrojewski T, Puzianowska-Kuźnicka M. ROZDZIAŁ 17: Cukrzyca i stan przedcukrzycowy oraz powikłania cukrzycy. W: POLSENIOR 2. Badanie poszczególnych obszarów stanu zdrowia osób starszych, w tym jakości życia związanej ze zdrowiem. Red. Nauk.: Błędowski P, Grodzicki T, Mossakowska M, Zdrojewski T.
Dostępne on-line pod adresem: https://polsenior2.gumed.edu.pl/attachment/attachment/82370/Polsenior_2.pdf
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- Zinman 2015a** Zinman B. EMPA-REG OUTCOME – Introduction. Oral presentation at EASD, 2015.
Dostępne online pod adresem: www.easd.org.

13. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE] Analiza problemu decyzyjnego. Jardiance (empagliflozyna) cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ 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 i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. AESTIMO, Kraków 2024, Wersja 1.0.
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE] Analiza kliniczna. Jardiance (empagliflozyna) cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ 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 i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. AESTIMO, Kraków 2024, Wersja 1.0.
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE] Analiza ekonomiczna. Jardiance (empagliflozyna) cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ 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 i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. AESTIMO, Kraków 2024, Wersja 1.0.
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE] Analiza wpływu na budżet. Jardiance (empagliflozyna) cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ 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 i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. AESTIMO, Kraków 2024, Wersja 1.0.
- Załącznik 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla Jardiance (empagliflozyna) cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ 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 i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość, zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych, [REDAKTOWANE] Warszawa 2024