



Rekomendacja nr 154/2024

z dnia 23 grudnia 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego 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 \geq 55 lat dla mężczyzn i \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance, empagliflozinum, do stosowania 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 \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość,

w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go z odpłatnością 30% w refundacji aptecznej.

Jednocześnie Prezes wskazuje dodatkowy warunek objęcia refundacją, o którym mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji), polegający na zastosowaniu dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowity wpływ na budżet płatnika (CAP) na poziomie wydatków z analizy wpływu na budżet w scenariuszu minimalnym.

Uzasadnienie rekomendacji

Aktualne wskazanie refundacyjne dla leku Jardiance obejmuje m.in. chorych na cukrzycę typu 2, leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Wniosek dotyczy rozszerzenia aktualnych wskazań refundacyjnych empagliflozyny o możliwość leczenia pacjentów z HbA1c pomiędzy 7,0 a 7,49% i leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym.

Skuteczność analizowanej technologii została oceniona na podstawie badania RCT EMPA-REG OUTCOME, porównującego skuteczność i bezpieczeństwo empagliflozyny jako terapii dodanej do terapii standardowej (EMPA+STD) z placebo jako leczenia dodanego do terapii standardowej (PLC+STD).

W badaniu EMPA-REG OUTCOME, w grupie pacjentów leczonych EMPA w dawce 10 mg, w porównaniu do placebo, uzyskano wyniki wskazujące na istotną statystycznie różnicę w zakresie głównego punktu końcowego, jakim jest zmniejszenie ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE, tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru) wyłącznie w podgrupie pacjentów z wyjściową wartością HbA1c $<$ 8,5%.

Ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań porównujących empagliflozynę z terapiami wchodzącymi w skład standardowych terapii dwu- i trójlekowych w badanej populacji pacjentów z cukrzycą i wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej. Konstrukcja komparatora zbiorczego uniemożliwia ocenę, czy zastosowane schematy leczenia oraz ich dawkowanie stanowiły optymalną terapię refundowaną, co ogranicza możliwość wyciągania wniosków dotyczących efektów przy zastosowanej metodyce.

Analiza kosztów użyteczności wnioskodawcy wykazała, że zastosowanie produktu leczniczego Jardiance w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego jest [redacted], bez względu na wariant RSS i perspektywę.

Wg oszacowań analizy wpływu na budżet, wzrost wydatków płatnika publicznego na produkt Jardiance w scenariuszu podstawowym wyniesie [redacted] w I roku refundacji i [redacted] w II roku refundacji w wariantcie uwzględniającym RSS.

Podstawową niepewnością oszacowań jest trudność w precyzyjnym określeniu wielkości populacji. W związku z ryzykiem niedoszacowania tej populacji, wskazane jest wprowadzenie dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka, który zapewni zabezpieczenie budżetu płatnika, np. ustalenie maksymalnego limitu wydatków płatnika na wnioskowany produkt.

Mając na uwadze powyższe, w tym uwzględniając Stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji rekomenduje jak w sentencji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Jardiance, empagliflozinum, tabl. powł., 10 mg, 14 szt., GTIN: 05909991138493, proponowana cena zbytu netto: [redacted]
- Jardiance, empagliflozinum, tabl. powł., 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909991138516, proponowana cena zbytu netto: [redacted]

- Jardiance, empagliflozinum, tabl. powł., 10 mg, 60 szt., GTIN: 05909991138523, proponowana cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]
- Jardiance, empagliflozinum, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909991138509, proponowana cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta 30%, produkt dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej 251.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny.

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Cukrzyca (kod ICD- 10: E11) stanowi grupę chorób metabolicznych, charakteryzującą 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.

Nieleczona cukrzyca sprzyja rozwojowi przewlekłych powikłań, zwłaszcza sercowo-naczyniowych, które są główną przyczyną zgonów. U ~85% chorych występuje otyłość, najczęściej typu brzuszego, często nadciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe. Hiperglikemia może się ujawnić w przebiegu innej choroby (np. zakażenia), w której zwiększa się zapotrzebowanie na insulinę.

Wg danych NFZ w 2023 r. cukrzycę typu 2 rozpoznano u 2 547 062 pacjentów, w tym 232 515 zrefundowano produkt leczniczy Jardiance (empagliflozyna).

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. obecnie w leczeniu cukrzycy finansowane 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 glargine], semaglutyd), inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna), glukagon i insuliny.

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej technologii (EMPA) wskazał kontynuację standardowego leczenia przeciwcukrzycowego (SoC, ang. *Standard of Care*) tj.: doustnych leków przeciwcukrzycowych (OADs) oraz insulin, stosowanych w monoterapii lub skojarzeniu.

Uwzględniając wytyczne praktyki klinicznej oraz wskazania refundacyjne leków finansowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 należało przedstawić porównanie EMPA w terapii skojarzonej z aktualnie refundowanymi lekami przeciwcukrzycowymi w terapii dwulekowej (np. metformina (MET) + pochodne sulfonilomocznika (SU)) i terapii trójlekowej (np. metformina (MET) + pochodna sulfonilomocznika (SU) + insulina (INS)). 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 związku z powyższym wybór komparatorów przez wnioskodawcę uznaje się za niewystarczający.

Dodatkowo należy podkreślić, że pozostałe inhibitory SGLT-2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna) są refundowane w wskazaniach częściowo pokrywających się z wnioskowanym (u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5%). Analogicznie jest w przypadku agonistów receptora GLP-1 (dulaglutyd, semaglutyd), dla których zakres refundowanego wskazania również 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). W związku z tym kanagliflozyna, dulaglutyd i semaglutyd nie stanowią refundowanych komparatorów dla empagliflozyny w kontekście nowego, rozszerzonego wskazania, czyli u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glukozy leczonych co najmniej jednym lekiem. Niemniej jednak, w przypadku ewentualnego ujednoczenia wskazań refundacyjnych dla innych flozyn lub agonistów receptora GLP-1 (w zakresie poziomu HbA1c i/lub stosowanej linii leczenia), będą one stanowiły komparatory względem siebie. Ponadto obecnie trwa proces refundacyjny dla leku Forxiga (dapagliflozyna), które w przypadku zmiany wskazań refundacyjnych (ujednoczenie w zakresie poziomu HbA1c oraz linii leczenia) będzie stanowił potencjalny komparator dla produktu leczniczego Jardiance.

Opis wnioskowanego świadczenia

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

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

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

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Do przeglądu włączono badanie kliniczne z randomizacją (RCT) EMPA-REG OUTCOME, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania EMPA jako terapii dodanej do terapii standardowej z placebo jako leczenie dodane do terapii standardowej (PLC+STD), u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową. Do badania włączono 4687 pacjentów do grupy EMPA oraz 2333 do grupy PLC. Mediana okresu obserwacji wyniosła 3,2 lata dla EMPA oraz 3,1 lata dla PLC, w tym mediana czasu terapii wynosiła 2,6 lat dla obu grup. Jakość badania oceniono na 5 pkt wg skali Jadad. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration zostało ocenione na niskie z wyjątkiem domeny „niekompletne dane” (ryzyko niskie/średnie).

Dodatkowo włączono 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą:

- Arronow 2017 – przegląd oceniający skuteczność i bezpieczeństwo 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 – przegląd oceniający 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).

Przeglądy systematyczne Aronow 2017, Jiang 2022 oraz Li 2023 zostały ocenione za pomocą skali AMSTAR 2. Wszystkie przeglądy charakteryzowały się krytycznie niską oceną wiarygodności.

Skuteczność kliniczna

EMPA-10 + STD vs PLC + STD

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

- 3P-MACE¹ (pierwszorzędowy, złożony punkt końcowy):
 - [redacted] w podgrupie pacjentów z wyjściową wartością HbA1c <8,5%;
- oceny częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych (analiza *post-hoc*):
 - zmniejszenie ryzyka częstości wystąpienia łącznej liczby zdarzeń zakwalifikowanych do 3P-MACE o 24% względem PLC: HR=0,76 (95%CI: 0,63; 0,91);
 - zmniejszenie ryzyka częstości wystąpienia łącznej liczby zdarzeń zakwalifikowanych do 4P-MACE o 19% względem PLC: HR=0,81 (95%CI: 0,69; 0,96);
- zgonu (ogółem):
 - zmniejszenie ryzyka zgonu o 30% względem PLC: 5,8% vs 8,3%; HR=0,70 (95%CI: 0,56; 0,87);
- hospitalizacji bez względu na przyczynę:
 - zmniejszenie ryzyka hospitalizacji bez względu na ich przyczynę o 16% względem PLC: 35,3% vs 39,6%; HR=0,84 (95% CI: 0,77; 0,92);
- zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych:
 - zmniejszenie ryzyka o 35% względem PLC: 3,8% vs 5,9%; HR=0,65 (95%CI: 0,50; 0,85);
- hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy (z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu):
 - zmniejszenie ryzyka o 34% względem PLC: 5,7% vs 8,5%; HR=0,66 (95%CI: 0,53; 0,83);
- hospitalizacji lub zgonu z powodu niewydolności serca:
 - zmniejszenie ryzyka o 41% względem PLC: 2,6% vs 4,5%; HR=0,59 (95%CI: 0,43; 0,81);
- hospitalizacji z powodu niewydolności serca:
 - zmniejszenie ryzyka o 38% względem PLC: 2,6% vs 4,1%; HR=0,62 (95%CI: 0,45; 0,86);
- niewydolności serca (stwierdzonej przez badacza):
 - zmniejszenie ryzyka o 27% względem PLC: 4,5% vs 6,1%; HR=0,73 (95%CI: 0,57; 0,94);
- ciężkiej niewydolności serca (stwierdzonej przez badacza):
 - zmniejszenie ryzyka o 28% względem PLC: 4,2% vs 5,8%; HR=0,72 (95%CI: 0,55; 0,93);
- redukcję poziomu:
 - HbA1c – MD=-0,31 (95%CI: -0,10; -0,23);
 - FPG, mg/dl - MD=-8,2 (95%CI: -12,0; -4,5);

1 3P-MACE (ang. *3 point major adverse cardiac events*) – 3-punktowy ciężki niepożądany incydent sercowo-naczyniowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, pierwsze wystąpienie zawału serca (niezakończony zgonem, z wyłączeniem zawału niemego) lub niezakończony zgonem udar mózgu.

- o masy ciała, kg - MD=-1,6 (95%CI: -1,97; -1,23).

Nie odnotowano różnic istotnie statystycznie dla porównania EMPA-10 vs PLC w zakresie:

- 3P-MACE w populacji ogólnej leczonej EMPA-10 mg;
- 4P-MACE² w populacji ogólnej leczonej EMPA-10 mg oraz [redacted]
- częstości wystąpienia pierwszego zdarzenia zakwalifikowanego do MACE;
- pozostałych 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.

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 PLC + STD związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia:

- poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 3P-MACE: 10,5% vs 12,1%, HR=0,86 (95% CI: 0,74; 0,99);
- zgonu niezależnie od przyczyny: 5,7% vs 8,3%; HR = 0,68 (95% CI: 0,57; 0,82);
- zgonu sercowo-naczyniowego: 3,7% vs 5,9%; HR = 0,62 (95% CI: 0,49; 0,77).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla porównania EMPA-10 + STD vs PLC + STD w zakresie ryzyka wystąpienia:

- poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 4P-MACE;
- 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.

Bezpieczeństwo

EMPA-10 + STD vs PLC + STD

W badaniu EMPA-REG OUTCOME wystąpiły istotnie statystyczne różnice w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

na korzyść EMPA

- poważnych zdarzeń niepożądanych (ang. *Severes Adverse Events*): RR=0,90 (95%CI: 0,81; 1,00);
- ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE, ang. *Serious Adverse Events*): RR=0,88 (95% CI: 0,82; 0,95)
- ostrej niewydolności nerek: RR=0,78 (95%CI: 0,62; 0,98);
- incydentu zakrzepowo-zatorowego: RR=0,45 (95%CI: 0,20; 0,98);

na niekorzyść EMPA

- zakażeń narządów płciowych: RR=3,62 (95%CI: 2,59; 5,07).

Różnice nie były istotne statystycznie w pozostałych kategoriach zdarzeń niepożądanych, tj. zdarzenia niepożądane ogółem, zgon, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, epizody

² 4P-MACE - 3P-MACE i hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej), śmiertelność całkowita (zgony, bez względu na przyczynę).

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

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

Wyniki EMPA OUTCOME w zakresie bezpieczeństwa wykazały, że w grupie stosującej EMPA w terapii skojarzonej w porównaniu z PLC+SoC istotnie statystycznie rzadziej raportowano:

- zdarzenia niepożądane ogółem: 90,2% vs 91,7%, RR=0,98 (95% CI: 0,97; 1,00);
- ciężkie zdarzenia niepożądane: 38,2% vs 42,3%, RR=0,90 (95% CI: 0,85; 0,96);
- zgon jako zdarzenie niepożądane: 3,8% vs 5,1%, RR=0,74 (95%CI: 0,59; 0,92);
- zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia: 17,3% vs 19,4%, RR=0,89 (95%CI: 0,81; 0,99);
- zdarzenia niepożądane związane z dysfunkcją nerek:
 - ostra niewydolność nerek: RR=0,79 (95%CI: 0,65; 0,96);
 - ostre uszkodzenie nerek: RR=0,61 (95%CI: 0,39; 0,93);
 - obrzęk: RR=0,49 (95%CI: 0,41; 0,59).

Analiza zdarzeń o szczególnym znaczeniu wykazała, że w grupie EMPA+SoC w porównaniu z PLC+SoC obserwowano IS wzrost ryzyka występowania zakażenia narządów płciowych (6,4% vs 1,8%, RR=3,57 [95% CI: 2,59; 4,91]).

Nie stwierdzono 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.

Wyniki przeglądów systematycznych

Wyniki przeglądu systematycznego Aronow 2017 wykazały, że stosowanie EMPA istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko zgonu 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]).

W opracowaniu Jiang 2022 wykazano, że EMPA istotnie statystycznie 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.

Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu Li 2023 empagliflozyna i sotagliflozyna wykazywały większe korzyści sercowo-naczyniowe niż dapagliflozyna, jednak dapagliflozyna charakteryzowała się wyższym poziomem bezpieczeństwa w porównaniu do empagliflozyny i sotagliflozyny.

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

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

- 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);
- brak wyników uwzględniających subpopulacje pacjentów po terapii 1 lekiem przeciwcukrzycowym, w zależności od stosowanego schematu leczenia, co ogranicza wnioskowanie;
- wyniki analizy klinicznej przedstawiono dla populacji łącznej uwzględnionej w badaniu EMPA-REG OUTCOME (łączone wyniki dla EMPA-25 i EMPA-10) oraz wyodrębnieniem dawki empagliflozyny 10 mg (ramię EMPA-10). Badanie EMPA-REG OUTCOME zaprojektowano w sposób umożliwiający z odpowiednią mocą statystyczną ocenić zakładane punkty końcowe wśród chorych leczonych empagliflozyną – bez względu na dawkowanie (analiza główna badania). Dodatkowe analizy w podgrupach EMPA-10 i EMPA-25 miały charakter eksploracyjny. W związku z tym, dane dla EMPA-10 nie były dostępne dla wszystkich punktów końcowych. Dodatkowo brak jest wyników dotyczących ściśle podgrupy chorych z HbA1c 7%-7,5%;
- brak jest badań porównujących bezpośrednio EMPA z innymi flozynami;
- nie zidentyfikowano badań dotyczących skuteczności praktycznej ocenianej technologii w populacji zgodnej z wnioskowanymi wskazaniem.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 zł (3 x 72 547 zł).

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

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono:

- analizę użyteczności kosztów (CUA) dla porównania EMPA+STD vs. PLC+STD;
- analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania EMPA vs. flozyny (dapagliflozyna (DAPA) oraz kanagliflozyna (KANA)).

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ i pacjent).

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy w przypadku analizy kosztów-użyteczności oraz roczny horyzont czasowy w przypadku analizy minimalizacji kosztów.

Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne (koszty zakupu produktu leczniczego Jardiance, koszty leczenia standardowego, koszty leczenia powikłań).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy:

- stosowanie EMPA w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego jest [redacted]:
 - ICUR w wariantcie bez RSS wynosi:
 - 12 710 zł/QALY z perspektywy NFZ;
 - 17 943 zł/QALY z perspektywy wspólnej;
 - ICUR w wariantcie z RSS wynosi:
 - [redacted] z perspektywy NFZ;
 - [redacted] z perspektywy wspólnej;
- stosowanie EMPA jest:
 - [redacted] z uwzględnieniem RSS w miejsce DAPA / KANA – różnica kosztów wyniosła [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej;
 - droższe bez uwzględnienia RSS w miejsce DAPA / KANA – różnica kosztów wyniosła [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej.

Oszacowane wartości ICUR znajdują się [redacted] progu opłacalności.

Progowa cena zbytu netto względem PLC wynosi:

- z perspektywy NFZ:
 - Jardiance 10 mg, 28 tabl. powl.: [redacted] z RSS i [redacted] bez RSS;
 - Jardiance 10 mg, 30 tabl. powl.: [redacted] z RSS i [redacted] bez RSS;
 - Jardiance 10 mg, 14 tabl. powl.: [redacted] z RSS i [redacted] bez RSS;
 - Jardiance 10 mg, 60 tabl. powl.: [redacted] z RSS i [redacted] bez RSS;
- z perspektywy wspólnej:
 - Jardiance 10 mg, 28 tabl. powl.: [redacted] z RSS i [redacted] bez RSS;
 - Jardiance 10 mg, 30 tabl. powl.: [redacted] z RSS i [redacted] bez RSS;

- Jardiance 10 mg, 14 tabl. powl.: [redacted] z RSS i [redacted] bez RSS;
- Jardiance 10 mg, 60 tabl. powl.: [redacted] z RSS i [redacted] bez RSS.

Cena zrównująca koszty względem DAPA i KANA wynosi:

- z perspektywy NFZ:
 - Jardiance 10 mg, 28 tabl. powl. [redacted] z RSS i [redacted] bez RSS;
 - Jardiance 10 mg, 30 tabl. powl.: [redacted] z RSS i [redacted] bez RSS;
 - Jardiance 10 mg, 14 tabl. powl.: [redacted] z RSS i [redacted] bez RSS;
 - Jardiance 10 mg, 60 tabl. powl.: [redacted] z RSS i [redacted] bez RSS;
- z perspektywy wspólnej:
 - Jardiance 10 mg, 28 tabl. powl.: [redacted] z RSS i [redacted] bez RSS;
 - Jardiance 10 mg, 30 tabl. powl.: [redacted] z RSS i [redacted] bez RSS;
 - Jardiance 10 mg, 14 tabl. powl.: [redacted] z RSS i [redacted] bez RSS;
 - Jardiance 10 mg, 60 tabl. powl.: [redacted] z RSS i [redacted] bez RSS.

Wyniki [redacted]

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej produktu leczniczego Jardiance względem standardowej terapii/placebo wyniosło [redacted]

Obliczenia własne Agencji

[redacted]

Ograniczenia

Analiza zawiera liczne ograniczenia wynikające ze złożoności problemu zdrowotnego, co wymagało przyjęcia szeregu założeń, które nie odzwierciedlają w pełni rzeczywistej sytuacji klinicznej. Do takich założeń należy m.in. brak uwzględnienia zmian masy ciała i poziomu HbA1c, przyjęcie, że występowanie kolejnych powikłań jest niezależne od wcześniejszych oraz uproszczone założenie dotyczące utrzymywania się efektu leczenia w obrębie subpopulacji. Tego rodzaju założenia mogą prowadzić do niedoszacowania lub przeszacowania kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego. Ponadto, wnioskodawca uwzględnił odsetek pacjentów powyżej 65. roku życia na podstawie danych z badania EMPA-REG OUTCOME, zamiast opierać się na dostępnych, rzeczywistych danych z NFZ. Dodatkowo, istotnym ograniczeniem jest niepewność związana z długoterminową ekstrapolacją wyników efektywności klinicznej EMPA i STD w analizowanym horyzoncie czasowym.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku

wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Badanie EMPA-REG OUTCOME zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności dodania empagliflozyny do terapii standardowej w porównaniu z placebo, przy czym terapia standardowa była rozumiana jako kontynuacja dotychczasowego leczenia. Trudno jednoznacznie ocenić, czy stosowane schematy oraz dawkowanie w grupie placebo stanowiły optymalną terapię refundowaną. W związku z powyższym zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami Agencji, ceny zbytu netto leku Jardiance wynikająca z art. 13 zrównujące koszt schematów stosowanych w ramach terapii standardowej są [REDACTED]

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

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

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

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

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

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

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- 192,5 tys. (min. 184,2 tys.; maks. 200,9 tys.) pacjentów w I roku, w tym w nowym wskazaniu 83,3 tys. pacjentów;
- 256,8 tys. (min. 251,5 tys.; maks. 280,2 tys.) pacjentów w II roku, w tym w nowym wskazaniu 143,7 tys. pacjentów.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na wzrost wydatków związanych wyłącznie z kosztem wnioskowanego leku o:

- z perspektywy NFZ:
 - z uwzględnieniem RSS:
 - [REDACTED] w I roku refundacji;
 - [REDACTED] w II roku refundacji;
 - bez uwzględnienia RSS:
 - ok. 145,69 (min. 131,12; maks. 160,25) mln zł w I roku refundacji;
 - ok. 251,42 (min. 226,28; maks. 276,56) mln zł w II roku refundacji;
- z perspektywy wspólnej:

z uwzględnieniem RSS:

- o [REDAKTOWANE] w I roku refundacji;
- o [REDAKTOWANE] w II roku refundacji;

bez uwzględnienia RSS:

- o ok. 185,57 (min. 167,01; maks. 204,13) mln zł w I roku refundacji;
- o ok. 320,25 (min. 288,22; maks. 352,27) mln zł w II roku refundacji.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że [REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca liczebności populacji docelowej, u której oceniany lek będzie stosowany. Istnieje ryzyko, że wielkość populacji może być niedoszacowana.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania (PTD 2024; ADA 2023/2024; ACP 2024; ADS 2024; RACGP 2024; ESC 2023; AACE 2023).

Leczenie cukrzycy typu 2 w pierwszej kolejności obejmuje stosowanie metforminy, a następnie ewentualne wprowadzenie pochodnych sulfonilomocznika, inhibitorów DPP-4, inhibitorów SGLT-2 oraz agonistów receptora GLP-1, w tym dulaglutytu. Kolejnym krokiem leczenia jest zwykle wprowadzenie insulinoaterapii. W zależności od indywidualnych potrzeb pacjentów, zalecane schematy terapeutyczne uwzględniają różnorodne podejścia, z uwzględnieniem czynników takich jak ryzyko sercowo-naczyniowe, niewydolność serca i przewlekła choroba nerek.

Odnalezione wytyczne rekomendują zastosowanie u pacjentów z cukrzycą typu 2, ze stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową o podłożu miażdżycowym (ASCVD), niewydolnością serca lub u których istnieją wskaźniki wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, zastosowanie inhibitorów SGLT2 (w tym kanagliflozyny) i/lub agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) niezależnie od poziomu HbA1c.

Wytyczne PTD 2024 i ADS 2024 za ogólny cel leczenia cukrzycy wskazują utrzymanie poziomu HbA1c na poziomie nieprzekraczającym 7,0% (53 mmol/mol). Zgodnie z wytycznymi PTD 2024, wyniki badań klinicznych z randomizacją wskazują na korzyści związane z redukcją całkowitej śmiertelności, śmiertelności sercowo-naczyniowej oraz poprawą wyników sercowo-naczyniowych i nerkowych w wyniku stosowania niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1 i inhibitorów SGLT2. U pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, wieloma czynnikami ryzyka lub przewlekłą chorobą nerek zaleca się stosowanie flozyn, a w przypadku pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub wieloma czynnikami ryzyka warto rozważyć terapię obiema grupami leków.

W wytycznych ADA 2023 / ADA 2024 wskazano, że agoniści receptora GLP-1 RA i inhibitory SGLT2 w porównywalnym stopniu zmniejszają ryzyko wystąpienia poważnych powikłań sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym u osób z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną ASCVD.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 13 rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Jardiance w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów: 13 pozytywnych (w tym 3 pozytywne warunkowo) oraz 2 negatywne (HAS 2016/2019: w rekomendacjach HAS zawarto zarówno pozytywne, jak i negatywne zalecenia).

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

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

Rekomendacje negatywne dotyczyły zastosowania EMPA w monoterapii oraz terapii dwulekowej w połączeniu z insuliną (HAS 2016/2019).

Rekomendacje pozytywne warunkowo CADTH 2015 i SMC 2014 dotyczyły głównie warunku obniżenia ceny.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy:

- Jardiance 10 mg 14 tabl. jest finansowany w 2 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), tj. w Austrii i w Niemczech.

- Jardiance 10 mg 28 tabl. jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), tj. w Czechach, Holandii, Irlandii, Słowacji i we Włoszech.
- Jardiance 10 mg 30 tabl. jest finansowany w 22 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), tj. w Austrii, Belgii, Bułgarii, Chorwacji, na Cyprze, w Czechach, Danii, Estonii, Finlandii, Francji, Grecji, Hiszpanii, Litwie, Luksemburgu, Łotwie, Niemczech, Norwegii, Portugalii, Słowenii, Szwajcarii, Szwecji i Węgrzech.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26 września 2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.3311.2024.2.EBI; PLR.4500.3313.2024.2.EBI; PLR.4500.3319.2024.2.EBI; PLR.4500.3321.2024.2.EBI), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego 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, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 147/2024 z dnia 16 grudnia 2024 roku w sprawie oceny leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu cukrzyca typu 2.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 147/2024 z dnia 16 grudnia 2024 roku w sprawie oceny leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu cukrzyca typu 2;
2. Raport nr OT.423.0.11.2024 „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”. Data ukończenia: 5 grudnia 2024 r.;
3. ERRATA do raportu nr: OT.423.0.11.2024.