

Załącznik nr 1. Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r., przekazanych w piśmie Prezesa AOTMiT nr OT.423.0.10.2024.4.DR z dnia 31 października 2024 r.

Ad. I. W odpowiedzi na uwagi dotyczące aktualności przedstawionej dokumentacji proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Uwaga 1 Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 3. Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie ekonomicznej (AE) oraz analizie wpływu na budżet (AWB) posługiwano się nieaktualnym na dzień złożenia wniosku raportem refundacyjnym Centrali Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 czerwca 2024 r. (NFZ 07/06/2024). Na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dostępny był raport refundacyjny za styczeń-maj 2024 r.

Odpowiedź wnioskodawcy:

W analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet z raportu refundacyjnego Centrali Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 czerwca 2024 r. (NFZ 07/06/2024) wykorzystano jedynie dane dotyczące udziałów kwoty refundacji w grupie limitowej uwzględnionych substancji czynnych, wykorzystanych następnie do obliczeń kosztów standardowej terapii przewlekłej choroby nerek. Intencjonalnie posłużono się wartościami udziałów z raportu refundacyjnego z dnia 7 czerwca 2024 r., ponieważ uwzględnia dane za cały rok kalendarzowy. Ponadto przyjęto, że wartość udziałów poszczególnych substancji w obrębie danej grupy limitowej nie powinna mieć istotnego wpływu na ceny leków. Ceny uwzględnionych substancji czynnych zostały zaczerpnięte z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2024 r. (MZ 17/06/2024), zatem były aktualne na dzień złożenia wniosku.

Ad. II. W odpowiedzi na uwagi dotyczące analizy klinicznej proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Uwaga 1) Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W APD Wnioskodawcy nie przedstawiono charakterystyki technologii opcjonalnych. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. W opinii Agencji pacjenci z populacji wnioskowanej w przypadku intensyfikacji leczenia stosują także ze 100% odpłatnością lek Forxiga (prezentacja leku po 30

tabl. w opakowaniu). Należy także mieć na uwadze zarejestrowanie² szeregu odpowiedników leku Forxiga, co umożliwi szerszej liczbie pacjentów z PChN dostęp to terapii dapagliflozyną.

Odpowiedź wnioskodawcy: W odniesieniu do proponowanej w piśmie możliwości potraktowania dapagliflozyny jako komparatora należy wskazać, że zgodnie z Rozporządzeniem ws „wymagań minimalnych” uwzględnienie w analizach terapii nier refundowanych w ocenianej populacji należałoby rozważyć w przypadku braku jakichkolwiek opcjonalnych terapii refundowanych. W przedłożonym raporcie HTA jako właściwy komparator dla empagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu wybrano kontynuację dotychczasowej terapii standardowej (SoC) (+/- placebo). W ramach podstawowej SoC we wnioskowanej populacji pacjentów stosowane jest leczenie lekiem hamującym układ renina-angiotensyna (RAS), tj. monoterapia inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistą receptora angiotensyny (ARB) przez co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazania do stosowania takiej terapii (oraz dodatkowo inne leczenie w zależności od chorób współistniejących i etiologii PChN), a leki z wymienionych grup są w Polsce dostępne w ramach systemu refundacji.

W momencie złożenia przedmiotowego wniosku we wnioskowanej populacji poszerzającej wskazanie refundacyjne dla Jardiance w PChN, refundacją w analizowanych podgrupach pacjentów (w eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m² lub z eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem) nie były objęte inne inhibitory SGLT-2, w tym dapagliflozyna. Terapia dapagliflozyną nie stanowi również SoC, gdyż podobnie jak empagliflozyna jest ona dodawana do stosowanej przez chorego terapii podstawowej. Należy mieć na uwadze, że rejestracja leku będącego odpowiednikiem w danym wskazaniu nie jest równoznaczna z realną dostępnością poszczególnych preparatów w obrocie aptecznym. Ze względu na obowiązujące dodatkowe świadectwo ochronne (SPC) dla dapagliflozyny potencjalne wprowadzenie odpowiedników do obrotu będzie możliwe 14 maja 2028 r.

Ponadto, wytyczne praktyki klinicznej na ogół nie pozycjonują odmiennie poszczególnych inhibitorów SGLT-2, zwłaszcza empagliflozyny i dapagliflozyny (poza różnicami wynikającymi z dopuszczalnych, wg charakterystyk produktów leczniczych, przy ich stosowaniu minimalnych wartości eGFR), co wskazuje, że mogą być one traktowane jako równorzędne terapie, każdorazowo dodawane do SoC. Na równorzędne traktowanie wspomnianych leków wskazuje także dotychczasowa praktyka decyzyjna Ministra Zdrowia obejmowanie ich refundacją w jednobrzmiących wskazaniach, niezależnie od zakresu wniosków i dostępnych dowodów naukowych, zarówno w PChN jak i w innych wskazaniach.

Uwaga 2) Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, nie zawiera wskazania opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria, o których mowa w pkt 4 lit. a i b. (§ 4. ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W ramach AKL nie włączono publikacji Ma 2023³, będącej przeglądem systematycznym i metaanalizą, w której oceniono skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów SGLT2 (w tym empagliflozyny) u pacjentów z niecukrzycową przewlekłą chorobą nerek, spełniającej kryteria selekcji dla opracowań wtórnych włączanych do AKL Wnioskodawcy.

Odpowiedź wnioskodawcy: W opinii wnioskodawcy wspomniany przegląd Ma 2023 nie spełnił kryteriów włączenia do przeglądów badań wtórnych, z uwagi na nieodpowiednią interwencję – ocenianą interwencję stanowiła cała klasa inhibitorów SGLT2i. Do przeglądu włączono 2 badania, w których

oceniano empagliflozynę w dawce 10 mg (EMPA-KIDNEY i EMPRA, z czego tylko badanie EMPA-KIDNEY spełniało kryteria włączenia do analizy własnej), nie przeprowadzono jednak odrębnej metaanalizy tych badań. Publikacja ta została uwzględniona na liście prac niespełniających kryteriów włączenia do przeglądu opracowań wtórnych. Niemniej, z uwagi na zastrzeżenia AOTMiT, uzupełniono treść rozdziału 3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych w AKL o przegląd *Ma 2023*. Poniżej uzupełniony fragment rozdziału:

„W wyniku wykonanego 14 sierpnia 2024 r. wyszukiwania w 3 bazach danych informacji medycznych uzyskano następującą liczbę trafień: 331 w Pubmed, 1581 w Embase i 212 w Cochrane Library (łącznie 2124, w tym 391 duplikatów). Wśród nich zidentyfikowano 1053 opracowania wtórne, spośród których 87 analizowano w pełnym tekście jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej. Poszukiwano opublikowanych przeglądów systematycznych oceniających empagliflozynę w dawce 10 mg dziennie u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Dopuszczano także opracowania, w których analizowana populacja stanowiła zawężenie populacji docelowej np. pacjenci z cukrzycową chorobą nerek lub chorzy z PChN oraz z rozpoznaną niewydolnością serca.

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych celowanych na ocenianą interwencję (empagliflozyna 10 mg). We wszystkich uwzględnionych opracowaniach analizowaną interwencję stanowiła cała klasa inhibitorów SGLT2 ogółem lub kilka grup leków o różnych mechanizmach działania, uwzględniające empagliflozynę 10 mg. Ostatecznie w analizie uwzględniono 21 przeglądów systematycznych: *Ameri 2022, Berezin 2024, Chen 2023, Garcia Sanchez 2022, Ghosal 2023, Hasan 2024, Kani 2024, Lin 2022, Ma 2023, Madonna 2024, Natale 2024, Qu 2021, Rasaei 2023, Shiau 2024, Theodorakopoulou 2024, Wang 2024a, Wang 2024b, Yip 2022, Zhang 2024a, Zhang 2024b, Zhou 2024*. Szczegółowe przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych nieuwzględnionych w analizie zamieszczono w załączniku.”

Ze względu na pewne różnice odnośnie dat wyszukiwania i przyjętych kryteriów włączenia/wykluczenia (oceniata populacja, uwzględnione w analizie punkty końcowe), występowały różnice odnośnie zakresu badań pierwotnych włączonych do analizowanych przeglądów systematycznych. Przeglądy *Ameri 2022, Berezin 2024, Chen 2023, Garcia Sanchez 2022, Lin 2022, Natale 2024, Qu 2021, Rasaei 2023, Shiau 2024, Theodorakopoulou 2024, Zhang 2024b* i *Zhou 2024* były celowane na populację chorych na przewlekłą chorobę nerek; przegląd *Ma 2023* – na subpopulację z PChN bez cukrzycy. W przeglądzie *Ghosal 2023* skupiano się na populacji chorych z cukrzycą typu 2, wyodrębniając dane dla podgrupy chorych ze współistniejącą PChN. W pozostałych opracowaniach (*Hasan 2024, Kani 2024, Madonna 2024, Wang 2024a, Yip 2022, Wang 2024b, Zhang 2024a*) uwzględniano szerokie populacje, obejmujące nie tylko chorych z przewlekłą chorobą nerek, ale także m.in. pacjentów z cukrzycą typu 2 lub niewydolnością serca.

W poszczególnych przeglądach uwzględniono następujące badania, pozwalające na ocenę efektów stosowania empagliflozyny w dawce 10 mg u pacjentów z PChN:

- badanie EMPA-KIDNEY (*Chen 2023, Berezin 2024, Ghosal 2023, Hasan 2024, Kani 2024, Ma 2023, Madonna 2024, Natale 2024, Shiau 2024, Theodorakopoulou 2024, Wang 2024a, Wang 2024b, Zhou 2024*) – próba kliniczna z randomizacją włączona do analizy własnej, opisana szczegółowo w kolejnych rozdziałach;
- badanie EMPEROR-Reduced (*Ameri 2022, Chen 2023, Natale 2024, Rasaei 2023, Shiau 2024, Theodorakopoulou 2024, Wang 2024a, Zhou 2024*) – badanie niespełniające kryteriów włączenia do analizy własnej z powodu nieodpowiedniej populacji: jest to próba przeprowadzona w populacji pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. Rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia do badania

(w wymienionych przeglądach uwzględniano podgrupę chorych z PChN, wyróżnioną w obrębie populacji ogólnej badania);

- badanie EMPEROR-Preserved (*Chen 2023, Natale 2024, Theodorakopoulou 2024, Zhou 2024*) – badanie niespełniające kryteriów włączenia do analizy własnej z powodu nieodpowiedniej populacji: jest to próba przeprowadzona w populacji pacjentów z niewydolnością serca z frakcją wyrzutową lewej komory >40%. Rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia do badania (w wymienionych przeglądach uwzględniano podgrupę chorych z PChN, wyróżnioną w obrębie populacji ogólnej badania);
- badanie EMPA-REG RENAL (*Garcia Sanchez 2022, Lin 2022, Yip 2022, Zhang 2024a, Zhang 2024b*) – próba włączona do analizy własnej, opisana szczegółowo w kolejnych rozdziałach;
- badanie EMPA-REG OUTCOME (*Lin 2022, Qu 2021, Zhang 2024b*) – badanie niespełniające kryteriów włączenia do analizy własnej z powodu nieodpowiedniej populacji: jest to próba przeprowadzona w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową. Rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia do badania (w wymienionych przeglądach uwzględniano podgrupę chorych z PChN, wyróżnioną w obrębie populacji ogólnej badania);
- badanie EMPULSE (*Shiau 2024*) – badanie niespełniające kryteriów włączenia do analizy własnej z powodu nieodpowiedniej populacji: jest to próba przeprowadzona w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej niewydolności serca. Rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia do badania (w wymienionych przeglądach uwzględniano podgrupę chorych z PChN, wyróżnioną w obrębie populacji ogólnej badania);
- Badanie EMPRA (*Ma 2023, Natale 2024*) – badanie niespełniające kryteriów włączenia do analizy własnej z powodu nieodpowiedniej populacji: do badania kwalifikowano pacjentów z wartością eGFR w zakresie od 15 do 59 ml/min/1,73 m² i albuminurią (uACR >30 mg/g) – jest to więc podgrupa pacjentów rozłączna z poszukiwaną w przeglądzie własnym (pacjenci już uprawnieni do refundacji leku Jardiance lub niekwalifikowani do takiego leczenia ze względu na eGFR <20 ml/min/1,73 m²).

Włączone opracowania wtórne potwierdziły zatem trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w przeglądzie własnym.

Należy zaznaczyć, że spośród wymienionych powyżej przeglądów systematycznych, jedynie w publikacjach *Lin 2022* i *Zhang 2024b* zaprezentowano szczegółowo wyniki istotne z perspektywy analizowanego problemu decyzyjnego. W pozostałych opracowaniach dostępne były tylko szcztkowe dane odnoszące się do stosowania empagliflozyny w dawce 10 mg w populacji pacjentów z PChN – były to dane źródłowe pochodzące z badań pierwotnych uwzględnionych w analizie własnej i opisane szczegółowo w kolejnych rozdziałach lub wyniki prób niespełniających kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej. Z tego względu, szczegółową ekstrakcję danych i ocenę jakości w skali AMSTAR 2 przeprowadzono jedynie dla przeglądów *Lin 2022* i *Zhang 2024b*. Wyniki oceny kluczowych domen dla

przeглядów systematycznych z metaanalizą przedstawiono w tabeli poniżej. Pełną ocenę analizowanych przeглядów przedstawiono w załączniku.”

Dalsza część rozdziału 3 pozostaje niezmienniona. Włączenie przeгляdu *Ma 2023* nie zmienia wniosków z przedłożonej analizy klinicznej.

Piśmiennictwo:

Ma 2023 Ma C, Li X, Li W, Li Y, Shui F, Zhu P. The efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in patients with non-diabetic chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2023

Uwaga 3) ***Dodatkowo Agencja prosi o przedstawienie wyników dla punktów końcowych, określonych zgodnie z protokołem badania EMPA-KIDNEY⁴ jako „time to event”, w jednostce czasu, a nie odsetka pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie.***

Odpowiedź wnioskodawcy:

Do przedłożonej analizy klinicznej ekstrahowano wyniki typu „time to event” dla porównywanych grup w postaci liczby zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat o ile były one dostępne w publikacjach źródłowych. Wyniki takie zostały podane dla wszystkich najważniejszych punktów końcowych badania, tj. dla progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy), hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy), hospitalizacji bez względu na przyczynę (pierwsza i kolejne hospitalizacje; kluczowy drugorzędowy punkt końcowy), zgonu bez względu na przyczynę (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy) oraz innych punktów końcowych uwzględniających zdarzenia nerkowe, sercowo-naczyniowe, zgony i hospitalizacje. Ponadto dane takie podano w AKL dla zdarzeń niepożądanych predefiniowanych w protokole jako punkty końcowe oceny bezpieczeństwa. Liczby zdarzeń na jednostkę czasu nie zawsze były podawane w publikacjach źródłowych dla analiz w podgrupach – jeśli takie dane były dostępne, były one również ekstrahowane do AKL. W przypadku każdej analizy punktu końcowego typu „time-to-event” wyniki porównania grup EMPA i placebo były jednak podawane w postaci hazardu względnego (HR), który jest obliczany z uwzględnieniem różnic w czasie do wystąpienia ocenianych zdarzeń w porównywanych grupach. Wyniki były zatem analizowane prawidłowo, zgodnie z protokołem badania EMPA-KIDNEY, z uwzględnieniem czasu do wystąpienia zdarzenia.

Dodatkowe wyniki w postaci liczby zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat dla analiz w podgrupach wg wyjściowych wartości eGFR i uACR były dostępne w pełnym raporcie statystycznym z badania EMPA-KIDNEY (*EMPA-KIDNEY CTR 2022*). Z uwagi na dużą liczbę dostępnych, szczegółowych danych, nie były one ekstrahowane do AKL. Ze względu na prośbę AOTMiT poniżej uzupełniono wspomniane dane dla podgrup wg eGFR i uACR dla najważniejszych punktów końcowych badania i analizy klinicznej. Należy jednak mieć na uwadze, że dla wnioskowania o efektywności EMPA w porównaniu z komparatorem wystarczające są podane w AKL oszacowania HR (95% CI), wobec czego uzupełnione dane nie wpływają na wnioski z AKL. Wyniki nieopublikowane zaznaczono kolorem żółtym.

Tabela 1. Uzupełniona tabela 21 „Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach wg wyjściowych wartości eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (*Herrington 2023, Staplin 2023, Nangaku 2024, EMPA-KIDNEY CTR 2022*).”

Populacja	EMPA		placebo		HR (95% CI)
	n/N (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n/N (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	

Tabela 3. Uzupełniona tabela 30 „Zgon, bez względu na przyczynę – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022).”

Populacja	EMPA		placebo		HR (95% CI)
	n/N (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n/N (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	148/3304 (4,5%)	2,28	167/3305 (5,1%)	2,58	0,87 (0,70; 1,08)

Tabela 4. Uzupełniona tabela 33 „Progresja choroby nerek – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023).”

Populacja	EMPA		placebo		HR (95% CI)
	n/N (%*)	n zdarzeń/ 100 p-y	n/N (%*)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	384/3304 (11,6%)	6,09	504/3305 (15,2%)	8,09	0,71 (0,62; 0,81)
Wartość eGFR [ml/min/1,73 m²]					
<30	225/1131 (19,9%)		292/1151 (25,4%)		0,72 (0,60; 0,85)
≥30 do <45	118/1467 (8,0%)		148/1461 (10,1%)		0,78 (0,61; 0,99)
≥45	41/706 (5,8%)		64/693 (9,2%)		0,59 (0,40; 0,88)
Wartość uACR [mg/g]					
<30	30/665 (4,5%)		31/663 (4,7%)		0,97 (0,59; 1,60)
≥30 do ≤300	48/927 (5,2%)		55/937 (5,9%)		0,93 (0,63; 1,37)
>300	306/1712 (17,9%)		418/1705 (24,5%)		0,67 (0,58; 0,78)

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 5. Uzupełniona tabela 35 „Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022).”

populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku. (§ 5. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 r. przegląd systematyczny powinien być wykonywany przez co najmniej dwóch analityków, którzy pracują niezależnie. Należy podać stopień zgodności (np. w postaci współczynnika kappa) między analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji. Preferowaną metodą rozstrzygnięcia niezgodności jest uzyskiwanie konsensusu. W odpowiednich miejscach opracowania należy podać inicjały analityków wykonujących poszczególne zadania.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wyszczególnione powyżej kryteria dotyczące przeglądu systematycznego zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 r. dotyczą przeglądu systematycznego efektywności klinicznej ocenianej interwencji, przeprowadzanego w ramach analizy klinicznej (AKL). Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne wnioskowanej technologii został przeprowadzony zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 r.

Wyjaśnienie: Należy wskazać, iż biorąc pod uwagę uwzględnioną charakterystykę wejściową pacjentów w modelu oraz przyjęty odsetek chorych na PChN wg eGFR i odsetek chorych na PChN wg uACR, do modelu są włączani pacjenci niezgodni z wnioskowaną populacją (tj. pacjenci, u których empagliflozyna jest już refundowana). Proszę o korektę modelu w tym zakresie.

Odpowiedź wnioskodawcy:

W odpowiedzi na prośbę Agencji przeprowadzono dodatkową analizę kosztów-użyteczności w populacji chorych na przewlekłą chorobę nerek:

- z eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m² bez albuminurii lub białkomoczu (ACR < 30 mg/g), stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub
- z eGFR w zakresie od 60 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem (ACR ≥ 30 mg/g), stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii.

Z uwagi na strukturę modelu (dostosowanie charakterystyki wejściowej kohorty w zakresie eGFR i uACR), przeprowadzenie obliczeń było możliwe jedynie w podziale na wymienione wyżej podgrupy. Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem założeń tożsamyh z założeniami analizy podstawowej, za wyjątkiem:

- modyfikacji wyjściowego rozkładu eGFR / ACR modelowanej kohorty, tj.
 - w podgrupie 1 (eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², ACR < 30 mg/g), rozkład eGFR wyznaczono poprzez wyzerowanie udziału kategorii G3b i G4 (i przeskalowanie łącznego udziału G2 i G3a do 100%); zgodnie z definicją podgrupy 1, 100% kohorty przyporządkowano do kategorii A1 uACR
 - w podgrupie 2 (eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m², ACR ≥ 30 mg/g), rozkład uACR wyznaczono poprzez wyzerowanie udziału kategorii A1 (i przeskalowanie

Tabela 10. Wyniki CUA i CEA; EMPA+SoC vs SoC; bez uwzględnienia RSS (podgrupa 1).

Kategoria	Empagliflozyna + SoC	SoC	Inkrementalne
Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)			
Całkowite koszty	137 135 zł	133 749 zł	3 386 zł
Całkowita liczba LY (zdyskontowanych)	10,95	9,76	1,19
Całkowita liczba QALY (zdyskontowanych)	8,12	7,20	0,92
ICER [zł/LYG], EMPA+SoC vs SoC		2 837 zł/LYG	
ICUR [zł/QALY], EMPA+SoC vs SoC		3 684 zł/QALY	
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)			
Całkowite koszty	135 297 zł	133 056 zł	2 241 zł
Całkowita liczba LY (zdyskontowanych)	10,95	9,76	1,19
Całkowita liczba QALY (zdyskontowanych)	8,12	7,20	0,92
ICER [zł/LYG], EMPA+SoC vs SoC		1 878 zł/LYG	
ICUR [zł/QALY], EMPA+SoC vs SoC		2 438 zł/QALY	

Tabela 11. Wyniki analizy progowej dla prezentacji produktu Jardiance (podgrupa 1).

Produkt leczniczy	Prognoza CZN Jardiance [zł]			
	wspólna, z RSS	płatnika, z RSS	wspólna, bez RSS	płatnika, bez RSS
Jardiance tab. 10 mg, 28 szt.	██████	██████	██████	██████
Jardiance tab. 10 mg, 30 szt.	██████	██████	██████	██████
Jardiance tab. 10 mg, 14 szt.	██████	██████	██████	██████
Jardiance tab. 10 mg, 60 szt.	██████	██████	██████	██████

- 2) Wyniki w populacji chorych na PChN z eGFR w zakresie od 60 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem (ACR ≥ 30 mg/g), stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii:

Tabela 12 Wyniki CUA i CEA; EMPA+SoC vs SoC; z uwzględnieniem RSS (podgrupa 2).

Kategoria	Empagliflozyna + SoC	SoC	Inkrementalne
Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)			
Całkowite koszty	██████	126 240 zł	██████
Całkowita liczba LY (zdyskontowanych)	11,99	11,37	0,62
Całkowita liczba QALY (zdyskontowanych)	9,45	8,87	0,58
ICER [zł/LYG], EMPA+SoC vs SoC		██████	
ICUR [zł/QALY], EMPA+SoC vs SoC		██████	
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)			
Całkowite koszty	██████	125 477 zł	██████
Całkowita liczba LY (zdyskontowanych)	11,99	11,37	0,62
Całkowita liczba QALY (zdyskontowanych)	9,45	8,87	0,58

Kategoria	Empagliflozyna + SoC	SoC	Inkrementalne
ICER [zł/LYG], EMPA+SoC vs SoC			
ICUR [zł/QALY], EMPA+SoC vs SoC			

Tabela 13. Wyniki CUA i CEA; EMPA+SoC vs SoC; bez uwzględnienia RSS (podgrupa 2).

Kategoria	Empagliflozyna + SoC	SoC	Inkrementalne
Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)			
Całkowite koszty	131 157 zł	126 240 zł	4 917 zł
Całkowita liczba LY (zdyskontowanych)	11,99	11,37	0,62
Całkowita liczba QALY (zdyskontowanych)	9,45	8,87	0,58
ICER [zł/LYG], EMPA+SoC vs SoC		7 913 zł/LYG	
ICUR [zł/QALY], EMPA+SoC vs SoC		8 507 zł/QALY	
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)			
Całkowite koszty	129 271 zł	125 477 zł	3 795 zł
Całkowita liczba LY (zdyskontowanych)	11,99	11,37	0,62
Całkowita liczba QALY (zdyskontowanych)	9,45	8,87	0,58
ICER [zł/LYG], EMPA+SoC vs SoC		6 107 zł/LYG	
ICUR [zł/QALY], EMPA+SoC vs SoC		6 565 zł/QALY	

Tabela 14. Wyniki analizy progowej dla prezentacji produktu Jardiance (podgrupa 2).

Produkt leczniczy	Prognoza CZN Jardiance [zł]			
	wspólna, z RSS	płatnika, z RSS	wspólna, bez RSS	płatnika, bez RSS
Jardiance tab. 10 mg, 28 szt.				
Jardiance tab. 10 mg, 30 szt.				
Jardiance tab. 10 mg, 14 szt.				
Jardiance tab. 10 mg, 60 szt.				

W przypadku obu podgrup uzyskane wyniki wskazują na opłacalność stosowania empagliflozyny dodanej do standardowej farmakoterapii w porównaniu do samej SoC, tym samym nie wpływają na wnioskowanie z analizy:

- w podgrupie 1

- w podgrupie 2

Wyjaśnienie: Dodatkowo, w świetle uwagi Agencji dot. uwzględnienia jako komparatora dapagliflozyny, Agencja prosi o uwzględnienie również dodatkowego wariantu analizy wrażliwości, w której dokonana zostanie symulacja uwzględnienia na wykazie leków

refundowanych odpowiedników leku Forxiga, co będzie miało konsekwencję w obniżeniu limitu finansowania grupy limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny”.

Odpowiedź wnioskodawcy:

W odpowiedzi na prośbę Agencji przeprowadzono porównanie rocznych kosztów farmakoterapii empagliflozyną (EMPA) i dapagliflozyną (DAPA) w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA), przyjmując:

- zalecane dawkowanie flozyn: 10 mg/d empagliflozyny i 10 mg/d dapagliflozyny;
- 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 ([REDACTED]);
- cenę zbytu netto leku Forxiga zgodnie z obowiązującym wykazem leków refundowanych (MZ 18/09/2024); ze względu na brak jawnych danych dotyczących indywidualnych instrumentów dzielenia ryzyka dla leków aptecznych, cenę komparatora przyjęto na poziomie ceny urzędowej również w wariancie z RSS dla wnioskowanej technologii;
- podstawę limitu w grupie zgodnie ze stanem aktualnym (Forxiga);
- stosowanie leków w ramach wykazu 65+ u [REDACTED] świadczeniobiorców, na podstawie danych MPZ 2022;
- brak uwzględnienia kosztów SoC (z uwagi na brak danych ad. istotności różnic w zużyciu leków stosowanych w standardowej terapii przewlekłej choroby nerek w ramionach EMPA i DAPA, koszty te uznano za nieróżniące);
- uwzględniając wprowadzenie od stycznia 2025 r. wzrostu marży detalicznej.

Wyniki CMA przedstawiono kolejno w wariancie z RSS i bez RSS.

Tabela 15. Analiza minimalizacji kosztów EMPA względem DAPA; z uwzględnieniem RSS dla Jardiance.

Interwencja	Wspólna (PPP+P)	Płatnika (PPP)	świadczeniobiorców
Empagliflozyna (Jardiance)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dapagliflozyna (Forxiga)	1 950,19 zł	1 817,98 zł	132,21 zł
Różnica (EMPA vs DAPA)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 16. Analiza minimalizacji kosztów EMPA względem DAPA; bez uwzględnienia RSS dla Jardiance.

Interwencja	Wspólna (PPP+P)	Płatnika (PPP)	świadczeniobiorców
Empagliflozyna (Jardiance)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dapagliflozyna (Forxiga)	1 950,19 zł	1 817,98 zł	132,21 zł
Różnica (EMPA vs DAPA)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Przy wyznaczaniu cen progowych, zgodnie ze stanem aktualnym jako podstawę grupy limitowej przyjęto prezentację leku Forxiga®, 30 tabl. a 10 mg. [REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki przedstawiono poniżej, kolejno w wariacie z RSS i bez RSS dla wnioskowanej technologii.

Tabela 17. Progowe ceny zbytu netto Jardiance względem Forxiga; z uwzględnieniem RSS dla Jardiance.

Produkt leczniczy	Wspólna (PPP+P)	Płatnika (PPP)
Jardiance, tabl. powl., 10 mg, 28 szt.	[REDACTED]	[REDACTED]
Jardiance, tabl. powl., 10 mg, 30 szt.	[REDACTED]	[REDACTED]
Jardiance, tabl. powl., 10 mg, 14 szt.	[REDACTED]	[REDACTED]
Jardiance, tabl. powl., 10 mg, 60 szt.	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 18. Progowe ceny zbytu netto Jardiance względem Forxiga; bez uwzględnienia RSS dla Jardiance.

Interwencja	Wspólna (PPP+P)	Płatnika (PPP)
Jardiance, tabl. powl., 10 mg, 28 szt.	[REDACTED]	[REDACTED]
Jardiance, tabl. powl., 10 mg, 30 szt.	[REDACTED]	[REDACTED]
Jardiance, tabl. powl., 10 mg, 14 szt.	[REDACTED]	[REDACTED]
Jardiance, tabl. powl., 10 mg, 60 szt.	[REDACTED]	[REDACTED]

Odpowiedniki leku Forxiga nie są objęte refundacją w leczeniu chorych na przewlekłą chorobę nerek. Ponadto, rejestracja leku będącego odpowiednikiem w danym wskazaniu nie jest równoznaczna z realną dostępnością poszczególnych preparatów w obrocie aptecznym. Ze względu na obowiązujące dodatkowe świadectwo ochronne (SPC) dla dapagliflozyny potencjalne wprowadzenie odpowiedników do obrotu będzie możliwe 14 maja 2028 r. Z uwagi na brak dostępnych danych dotyczących kosztów oraz udziałów odpowiedników dapagliflozyny po ich objęciu refundacją w leczeniu przewlekłej choroby nerek, wyniki dodatkowej analizy byłyby obciążone dużą niepewnością, wobec czego odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowej analizy.

Ad. IV. W odpowiedzi na uwagi dotyczące analizy wpływu na budżet proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Uwaga 1 Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie, art. 25a pkt 14 lit. c i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy, nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia):

Wyjaśnienie: Oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana nie przedstawiono w formie tabelarycznej.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Zgodnie ze wskazaniem Agencji, w uzupełnieniu przygotowano tabelaryczne zestawienie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana. Zgodnie z najnowszym raportem refundacyjnym na moment złożenia wniosku (DGL 02/09/2024), liczba zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Jardiance w ostatnim miesiącu wyniosła 215 967. Biorąc pod uwagę, że jedno opakowanie leku wystarcza na 28 dni leczenia, a terapia jest stosowana ciągle, zużycie to odpowiada liczbie 198 672 pełnych miesięcznych terapii empagliflozyną.

Parametr	Wartość
liczba zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Jardiance (wrzesień 2024 r)	215 967
długość terapii/1 opakowanie	28 dni
Populacja chorych, u których stosowany jest lek Jardiance	198 672

Oznacza, to że obecnie w Polsce – w ramach refundowanych na moment przeprowadzenia analizy (wrzesień 2024 r.) wskazaniach, produktem leczniczym Jardiance leczonych było około 199 tys. pacjentów.

Uwaga 2 Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7, oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, są dokonywane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§ 6. ust. 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach AWB przyjęto dwuletni horyzont czasowy. Jednocześnie na podstawie modelowania przeprowadzonego w AE można wskazać, że średnia długość terapii wynosi więcej niż okres 2 lat. Tym samym przyjęty horyzont czasowy nie jest wystarczający do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Ponieważ model analizy wpływu na budżet jest sprzężony z modelem ekonomicznym, w dłuższym horyzoncie czasowym na wydatki związane z refundacją produktu Jardiance oraz łącznie wszystkich flozyn nakładane są m.in. oszczędności wynikające z uniknięcia leczenia nerkozastępczego dzięki zastosowaniu wnioskowanego leczenia (ok. 31 tys. zł/pacjenta) – w modelu ekonomicznym, koszty leczenia nerkozastępczego naliczane są dopiero po 2 roku, w związku z czym oszczędności te nie są zauważalne w horyzoncie BIA. W tej sytuacji należy oczekiwać, że dodatkowe wydatki wynikające z kumulowania się pacjentów pozostających na leczeniu, w dłuższym horyzoncie czasowym analizy wpływu na budżet zostaną zniwelowane przez wspomniane oszczędności, a bardzo prawdopodobne jest, że obserwowana w pierwszych 2 latach tendencja spadkowa kosztów inkrementalnych ulegnie dalszemu pogłębieniu. Dlatego wydaje się, że w tym szczególnym przypadku, horyzont 2-letni analizy i uzyskane w jego zakresie wyniki są łatwiejsze do interpretacji w kontekście wnioskowania o zasadności finansowania leku Jardiance u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Ad. V. W odpowiedzi na uwagi dotyczące źródeł danych proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Uwaga 1a) Analizy, o których mowa w § 1, zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: Nie przedstawiono imion i nazwisk polskich ekspertów klinicznych w zakresie nefrologii biorących udział w badaniu ankietowym. Celem weryfikacji proszę również o dostarczenie kompletnych wyników badania ankietowego.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wspomniane badanie ankietowe wykorzystano we wcześniejszym wniosku o objęcie refundacją produktu Jardiance we wskazaniu leczenia przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii (BIA Jardiance PChN 2023). Kompletny opis badania ankietowego wraz z wynikami dostępny jest w załączniku BIA Jardiance PChN 2023. W badaniu ankietowym wzięli udział następujący eksperci:



Uwaga 1b) Ponadto w ramach AKL Wnioskodawcy wskazano, iż autorzy analiz HTA uzyskali od Zleceniodawcy niepublikowany raport końcowy z badania rejestracyjnego przeprowadzonego dla empagliflozyny oraz analizę post-hoc (odpowiednio pozycje EMPA-KIDNEY CTR 2022 oraz BI R2208 wskazane w piśmiennictwie AKL). Agencja prosi o przekazanie ww. dokumentów celem weryfikacji.

Odpowiedź wnioskodawcy:

W załączeniu przekazuję wskazane źródła danych.

W odpowiedzi na dodatkowe prośby dotyczące analiz proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Dodatkowo proszę o uwzględnienie nowego progu opłacalności zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2024 r.

Odpowiedź wnioskodawcy:

W odpowiedzi na prośbę przeprowadzono obliczenia ceny zbytu netto jednostkowych opakowań produktu leczniczego Jardiance® z uwzględnieniem nowego progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce (217 641 zł/QALY) – wyniki podsumowano w poniższej tabeli.

Produkt leczniczy	Prognoza CZN Jardiance [zł]			
	wspólna, z RSS	płatnika, z RSS	wspólna, bez RSS	płatnika, bez RSS
Jardiance tab. 10 mg, 28 szt.	██████	██████	██████	██████
Jardiance tab. 10 mg, 30 szt.	██████	██████	██████	██████
Jardiance tab. 10 mg, 14 szt.	██████	██████	██████	██████
Jardiance tab. 10 mg, 60 szt.	██████	██████	██████	██████

Po aktualizacji progu opłacalności do 217 641 zł/QALY, prawdopodobieństwo, że dodanie produktu Jardiance do SoC jest strategią kosztowo-efektywną przy gotowości do płacenia na poziomie progu opłacalności, nie uległo zmianie względem wyników przedstawionych dla wcześniejszego progu 190 380 zł/QALY.