



Rekomendacja nr 152/2024

z dnia 23 grudnia 2024 r.

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

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance (empagliflozinum) w ramach istniejącej grupy limitowej 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny, z poziomem odpłatności dla pacjenta 30%, w aptece na receptę do stosowania wyłącznie w populacji z eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią ≥ 200 mg/g, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii.

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

Produkt leczniczy Jardiance (Empagliflozinum, EMPA) był oceniany w 2023 r. w tożsamym wskazaniu co obecnie wnioskowane i wówczas uzyskał negatywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2023 oraz warunkowo pozytywną rekomendację Prezesa Agencji nr 132/2023 (warunek dotyczył zawężenia wskazania i wprowadzenia mechanizmów zabezpieczających budżet płatnika). Ostatecznie jednak lek nie został objęty finansowaniem we wskazaniu zaproponowanym w rekomendacji Prezesa.

Jardiance jest aktualnie dostępny w refundacji dla dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) z eGFR < 60 ml/min/1.73m², albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą o inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-i)/ antagoniści receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii. Zatem wnioskowane wskazanie będzie stanowiło rozszerzenie populacji pacjentów objętych aktualnie refundacją EMPA.

Wytyczne polskie i zagraniczne w PChN zalecają stosowanie ACEi lub ARB, a także inhibitorów SGLT2 (w połączeniu z ACEi/ARB, albo w monoterapii). Oceniana technologia ma być stosowana jako terapia dodana do terapii standardowej (ACEi/ARB).

Analizę kliniczną oparto o wyniki badania RCT EMPA-KIDNEY, porównującego skuteczność i bezpieczeństwo empagliflozyny jako terapii dodanej do terapii standardowej (EMPA+SoC) z placebo jako leczenia dodanego do terapii standardowej (PLC+SoC).

Wyniki uzyskane w badaniu EMPA-KIDNEY w grupie leczonych EMPA w porównaniu do PLC wskazują m.in. na istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (złożonego) definiowanego jako czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia: progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych¹. Nie wykazano jednak wpływu stosowania EMPA na przeżycie całkowite. Wyniki w zakresie jakości życia nie są gorsze dla EMPA vs PLC, przy czym różnice były istotne w pierwszym i trzecim okresie obserwacji na cztery oceniane. Warto podkreślić, że populacja włączona do badania EMPA-KIDNEY była węższa od populacji wnioskowanej. Populacja wnioskowana obejmuje dodatkowo pacjentów z eGFR ≥45 ml/min/1,73 m² do <90 ml/min/1,73 m² i albuminurią (wyrażoną stosunkiem albuminy do kreatyniny w moczu (uACR) ≥30 do < 200 mg/g). Są to pacjenci o mniejszym ryzyku następstw klinicznych w przebiegu PChN. Główne ograniczenia analizy klinicznej dotyczą niepewności wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania terapii EMPA w dłuższym horyzoncie czasowym (badanie EMPA-KIDNEY 2 lata i dodatkowe 2 lata Herrington 2024). Ponadto nie odnaleziono publikacji dotyczących efektywności praktycznej dla EMPA, co skutkuje brakiem możliwości odniesienia wyników z badań klinicznych do rzeczywistej praktyki klinicznej. Warto także zaznaczyć, że w ocenianym wskazaniu zarejestrowane są także inne fozyny, które mogą stanowić potencjalną opcję terapeutyczną, niemniej nie zostały one ujęte jako komparator.

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

Wg oszacowań analizy wpływu na budżet, objęcie refundacją produktu Jardiance będzie wiązać się ze [redacted] wydatków z perspektywy płatnika publicznego w wariacie podstawowym [redacted].

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

¹ Zdefiniowana jako schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczepienie nerki), trwałe spadki eGFR do <10 ml/min/1,73 m², trwałe spadki eGFR o ≥40%, zgon z przyczyn nerkowych lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

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 produktu leczniczego:

- Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powlekane, 10 mg, 60 szt., GTIN: 05909991138523; proponowana cena zbytu netto (CZN): [REDACTED];
- Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powlekane, 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909991138509; proponowana CZN: [REDACTED];
- Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powlekane, 10 mg, 14 szt., GTIN: 05909991138493; proponowana CZN: [REDACTED];
- Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powlekane, 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909991138516. proponowana CZN: [REDACTED].

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. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Przewlekła choroba nerek (PChN) zgodnie z definicją KDIGO (ang. *Kidney Disease Improving Global Outcome*) to utrzymujące się >3 miesiące nieprawidłowości strukturalne lub czynnościowe nerek niosące konsekwencje dla zdrowia pacjenta w zakresie zarówno jakości życia (w tym także trwałej i okresowej niezdolności do pracy z powodu PChN), jak i ryzyka przedwczesnego zgonu (Forum Zaburzeń Metabolicznych 2011). PChN jest klasyfikowane głównie na podstawie przyczyny, kategorii GFR (przesączanie kłębuszkowe, G1-G5) oraz albuminurii (wskaźnik zwiększonej przepuszczalności bariery, A1-A3). Kategoria G5 to schyłkowa niewydolność nerek (SNN) lub mocznica. Zgodnie z kryteriami rozpoznania przewlekłej choroby nerek (KDIGO 2012), rozpoznanie obejmuje pacjentów z kategorią GFR od G3a do G5 (eGFR² <60 ml/min/1,73 m²) oraz przewlekłą albuminurią w kategorii A2 i A3 (ACR ≥30 mg/g).

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

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

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

Wg danych NFZ w 2023 r. z rozpoznaniem przewlekła niewydolność nerek (sprawozdawano wg ICD-10: N18 wraz z podkodami) zidentyfikowano 384 723 a z nieokreśloną niewydolnością nerek (ICD-10: N19) 37 401 pacjentów dorosłych.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne w leczeniu pacjentów z PChN (z lub bez cukrzycy) w pierwszej kolejności wskazują na możliwość stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistów receptora

² eGFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*)

angiotensyny (ARB), a także możliwość stosowania inhibitorów SGLT-2 (mogą być stosowane w połączeniu z ACEi lub ARB, a także w monoterapii).

Ekspert wskazuje, że obecnie u pacjentów stosowane są ACEi, ARB, statyny, leki moczopędne i metformina oraz inne leki w leczeniu p/cukrzycowym u chorych z cukrzycą.

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 PChN finansowane są inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści angiotensyny II, flozyny (doustne leki przeciwcukrzycowe, w tym dapagliflozyna we wskazaniu: przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1.73m², albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii), antagoniści aldosteronu (finerenon, we wskazaniu: przewlekła choroba nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) w przebiegu cukrzycy typu 2, u dorosłych pacjentów leczonych insuliną).

Za komparator odpowiedni dla analizowanego wskazania wnioskodawca uznał kontynuację dotychczasowej terapii standardowej (SoC) oparte na ACEi (inhibitory konwertazy angiotensyny)/ARB (antagoniści receptora angiotensyny), o ile leki z tych grup mogły zostać zastosowane, w przypadku pacjentów, u których leki z grup ACEi/ARB nie mogły być zastosowane (były niewskazane lub nietolerowane) postępowanie standardowe stanowiło leczenie bez ACEi/ARB i leków z grupy SGLT2i.

Wybór komparatora uznaje się za niekompletny z uwagi na brak uwzględnienia dapagliflozyny. Polscy pacjenci stosują ją w ramach intensyfikacji leczenia w PChN – z 100% odpłatnością, nie udało się jednak określić skali tego zjawiska. Warto dodać, że byłby to komparator wyłącznie w perspektywie wspólnej.

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 analizy oceny skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny (EMPA) włączono badanie kliniczne z randomizacją (RCT) EMPA-KIDNEY, w którym porównywano stosowanie EMPA jako terapii dodanej

do terapii standardowej z placebo jako leczenie dodane do terapii standardowej (PLC+SoC³), u dorosłych pacjentów z PChN z ryzykiem progresji choroby nerek, współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) od ≥ 20 i < 45 ml/min/1,73 m², niezależnie od poziomu albuminurii lub eGFR od ≥ 45 do < 90 ml/min/1,73 m² przy uACR ≥ 200 mg/g. Do badania włączono 3304 pacjentów do grupy EMPA oraz 3305 do grupy PLC. Mediana okresu obserwacji wyniosła 2 lata. Jakość badania oceniono na 5 pkt wg skali Jadad. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration zostało ocenione na niskie we wszystkich domenach. W ocenie Agencji badanie EMPA-KIDNEY domenę selektywnej publikacji wyników może cechować ryzyko błędu systematycznego z uwagi na dokonane zakreslenia informacji oraz brak publikacji wyników dotyczących jakości życia (szczegóły w Analizie Weryfikacyjnej Agencji).

Ponadto uwzględniono badanie z randomizacją EMPA-REG RENAL, w którym stosowanie EMPA+SoC porównywano z PLC+SoC w grupie 193 dorosłych pacjentów z PChN z cukrzycą typu 2 i eGFR ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m². Z uwagi na fakt, że w badaniu tym oceniano zastępcze punkty końcowe w krótszym okresie obserwacji (52 tygodnie leczenia oraz 3 tygodnie bez leczenia) nie ujęto go w rekomendacji, natomiast jest omówione w Analizie Klinicznej wnioskodawcy (AKL).

Dodatkowo do analizy wnioskodawcy włączono 21 przeglądów systematycznych jednak obejmowały one wyniki dla inhibitorów SGLT2 ogółem, a nie wyłącznie dla ocenianej interwencji (EMPA), dlatego też nie ujęto ich w niniejszej rekomendacji, zostały opisane w Analizie Klinicznej wnioskodawcy.

Skuteczność kliniczna

EMPA+SoC vs PLC+SoC (EMPA-KIDNEY)

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

- progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy, złożony punkt końcowy):

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

w podgrupach wg wyjściowych wartości eGFR [ml/min/1,73 m²] (analiza post-hoc):

- 20 do < 30 – zmniejszenie ryzyka o 26% względem PLC: 19,8% vs. 24,8%; HR=0,74 (95%CI: 0,61; 0,89);
- 30 do < 45 – zmniejszenie ryzyka o 22% względem PLC: 9,5% vs. 12,0%; HR=0,78 (95%CI: 0,63; 0,98);
- ≥ 45 – zmniejszenie ryzyka o 36% względem PLC: 6,4% vs. 9,5%; HR=0,64 (95%CI: 0,44; 0,93).

w podgrupach wg wyjściowych wartości uACR [mg/g] [redacted]:

- progresji choroby nerek:

- redukcja ryzyka progresji choroby nerek o 29% względem PLC: 11,6% vs 15,2%; HR=0,71 (95% CI: 0,62; 0,81) (złożony punkt końcowy);
- redukcja ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki) o 33 % względem PLC: 3,3% vs 4,8%; HR=0,67 (95%CI: 0,52; 0,85);

³ SoC stanowiła monoterapia lekiem hamującym układ renina-angiotensyna (RAS), tj. pojedynczym inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistą receptora angiotensyny (ARB)

- redukcja ryzyka trwałego spadku eGFR do <10 ml/min/1,73 m² o 31% względem PLC: 3,5% vs 5,1%; HR=0,69 (95%CI: 0,54; 0,87);
- redukcja ryzyka trwałego spadku wartości eGFR o $\geq 40\%$ względem wartości wyjściowej o 30% względem PLC: 10,9% vs 14,3%; HR=0,70 (95%CI: 0,61; 0,81);
- redukcja ryzyka schyłkowej niewydolności nerek, trwałego spadku eGFR do <10 ml/min/1,73 m² lub zgonu z przyczyn nerkowych o 31% względem PLC: 4,8% vs 6,7%; HR=0,69 (95%CI: 0,56; 0,85) (wariant złożonego punktu końcowego);
- hospitalizacji bez względu na przyczynę:
 - zmniejszenie ryzyka pierwszej jak i kolejnych hospitalizacji bez względu na ich przyczynę o 14% względem PLC: 24,8 vs 29,2 zdarzeń/ 100 pacjento-lat; HR=0,86 (95% CI: 0,78; 0,95);
- schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych:
 - zmniejszenie ryzyka o 27% względem PLC: 4,9% vs 6,6%; HR=0,73 (95%CI: 0,59; 0,89);
- schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu:
 - zmniejszenie ryzyka o 20% względem PLC: 7,4% vs 9,0%; HR=0,80 (95%CI: 0,67; 0,94);
- progresji choroby nerek lub zgonu:
 - zmniejszenie ryzyka o 25% względem PLC: 15,1% vs 18,9%; HR=0,75 (95%CI: 0,67; 0,84);
- zmiany wartości eGFR:
 - w całym okresie obserwacji odnotowano średnioroczny spadek eGFR (*total slope*) o 2,16 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej empagliflozyną i o 2,92 ml/min/1,73 m² w grupie kontrolnej. Średnia różnica w ubytku eGFR pomiędzy grupami wynosiła MD=0,75 (95% CI: 0,54; 0,96) ml/min/1,73 m²/rok;
 - w trakcie leczenia od momentu ukończenia 2 miesięcy leczenia empagliflozyną/placebo (*long-term slope*) średnioroczny spadek wartości eGFR wynosił 1,37 ml/min/1,73 m² u leczonych empagliflozyną i 2,75 ml/min/1,73 m² w grupie przyjmującej placebo. Średnia różnica w ubytku eGFR pomiędzy grupami wynosiła MD=1,37 (95% CI: 1,16; 1,59) ml/min/1,73 m²/rok;
- nasilenia albuminurii (uACR):
 - średnia geometryczna wartości uACR w okresie obserwacji była o 19% niższa u leczonych EMPA niż u leczonych PLC; MD = -19% (95% CI: -23%; -15%). Zmiana nie spełnia kryterium poprawy istotnej klinicznie⁴;
- stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c):
 - średnio stężenie HbA1c było niższe u pacjentów leczonych EMPA o 0,39 (95% CI: 0,01; 0,77) mmol/mol w porównaniu do chorych przyjmujących PLC;

⁴ Przyjmując za zmianę istotną klinicznie różnicę średnich geometrycznych uACR o $>30\%$

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

- zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (złożony punkt końcowy, analiza post-hoc) w analizie w podgrupach dla wartości $<20^+$ eGFR [ml/min/1,73 m²];
- hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- zgonu (bez względu na przyczynę; według przyczyny; z przyczyn nerkowych; z przyczyn sercowo-naczyniowych);
- poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych;
- dny moczanowej;
- nowej rozpoznanej cukrzycy;

Bezpieczeństwo

EMPA+SoC vs PLC+SoC (EMPA-KIDNEY)

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

- ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE, ang. Serious Adverse Events):
 - ogółem: RR=0,94 (95% CI: 0,88; 1,00);
 - zaburzenia naczyniowe: RR=0,69 (95%CI: 0,48; 1,00);
 - procedury medyczne i chirurgiczne: RR=0,84 (95%: 0,72; 0,98);
- hospitalizacji wg przyczyn:
 - zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: RR=0,57 (95%CI: 0,33; 0,99);
 - procedury medyczne i chirurgiczne: RR=0,84 (95CI: 0,71; 0,99).

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

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

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Baza VigiBase (WHO) - odnotowano 43 095 działań niepożądanych dla produktu leczniczego Jardiance od czasu wprowadzenia leku na rynek. Większość stanowiły epizody należące do grupy zakażenia i zarażenia pasożytnicze (14%, w tym najczęściej: zakażenie dróg moczowych – 2 265, zakażenia grzybicze – 2 109, martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera) – 683), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (12%) i zaburzenia badań diagnostycznych (11%).

Baza ADRReports - odnotowano 21 565 działań niepożądanych dla produktu leczniczego Jardiance, do najczęstszych należały zaburzenia metabolizmu i odżywiania (6 116), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (5 646) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (3 120).

Baza FAERS (FDA) - odnotowano dla leku Jardiance łącznie 29 914 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 16 170 przypadków ciężkich (ang. serious cases) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 1 228 zgony. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: cukrzycowa kwasica ketonowa (10,23%), zakażenia grzybicze (5,93%), zwiększenie stężenia glukozy we krwi (5,40%), spadek masy ciała (4,78%) oraz kwasica ketonowa (4,12%).

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy dotyczą następujących kwestii:

- Populacja wnioskowana jest szersza niż populacja włączona do badania EMPA-KIDNEY⁵ ponieważ obejmuje dodatkowo pacjentów z eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² i albuminurią lub białkomoczem. Subpopulacja pacjentów zgodna z wnioskowaną została włączona do badania EMPA-REG RENAL. Przy czym w badaniu przedstawiono wyniki jedynie dla zastępczych punktów końcowych, co ogranicza wnioskowanie. Tym samym badanie nie zostało szczegółowo opisane w niniejszej rekomendacji.
- Jednym z kryteriów wykluczenia z udziału w badaniu EMPA-KIDNEY była: obecność cukrzycy typu 2 i uprzednio stwierdzonej miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (zawał serca, dławica piersiowa, udar lub choroba naczyń obwodowych, w tym amputacja w obrębie kończyny dolnej), przy jednoczesnej wartości eGFR > 60 ml/min/1,73 m² w momencie skriningu. Natomiast w rzeczywistej praktyce pacjenci ci będą mogli rozpocząć terapię EMPA w ramach wnioskowanej populacji.
- Nie odnaleziono badań oceniających efektywność praktyczną terapii EMPA we wnioskowanej populacji pacjentów z PChN.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

⁵ Do badania nie włączono pacjentów z eGFR w zakresie od 45 do poniżej 90 ml/min/1,73 m² i albuminurią uACR w zakresie od 30 do < 200 mg/g.

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.

Ocenę opłacalności przeprowadzono dla porównania EMPA+SoC vs SoC z wykorzystaniem analizy kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (50-lat). Przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ), oraz wspólną (NFZ i pacjent). W analizie ujęto koszty: analizowanych leków, koszty stanów zdrowia PChN wg KDIGO, koszt zdarzeń i powikłań klinicznych. Uwzględniono stopy dyskontowe 3,5% dla efektów i 5% dla kosztów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie EMPA+SoC w miejsce SoC jest [redacted] z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej w obu wariantach analizy z i bez RSS [redacted].

Progowa cena zbytu netto z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) dla Jardiance opakowanie 28 szt.; 30 szt., 14 szt. i 60 szt. w wariantcie z RSS wynosi odpowiednio [redacted] natomiast dla perspektywy NFZ dla poszczególnych wielkości opakowań w wariantcie z RSS wynosi odpowiednio [redacted].

W ramach CUA wnioskodawca przedstawił deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W jednokierunkowej analizie wrażliwości [redacted] W analizie probabilistycznej prawdopodobieństwo, że dodanie produktu EMPA do SoC jest terapią kosztowo opłacalną wynosi [redacted] w perspektywie NFZ w wariantcie z uwzględnieniem RSS.

Wyniki dodatkowej analizy z uwzględnieniem korekty charakterystyki wejściowej pacjentów w modelu⁶ są spójne z analizą podstawową wnioskodawcy z uwzględnieniem RSS (z wyjątkiem wyników dla podgrupy nr 2 z perspektywy wspólnej – [redacted]).

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem przedłożonej analizy ekonomicznej jest niepewność wynikająca z modelowania wyników badania EMPA-KIDNEY poza horyzont badania klinicznego.

⁶ podgrupa 1 (eGFR \geq 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; podgrupa 2 (eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m², ACR \geq 30 mg/g), rozkład uACR wyznaczono poprzez wyzerowanie udziału kategorii A1 (i przeskalowanie łącznego udziału A2 i A3 do 100%); zgodnie z definicją podgrupy 1, 100% kohorty przyporządkowano do kategorii G2 eGFR.

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).

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.

Nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

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

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] pacjentów w I., [redacted] pacjentów w II. roku analizy w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują odpowiednio w I i II roku refundacji, wzrost wydatków płatnika dla perspektywy:

- NFZ o:
 - [redacted] wariant z RSS;
 - ok. 34,0 (min. 16,5; max. 51,4) mln zł i 39,0 (min. 18,7; max. 59,3) mln zł wariant bez RSS.
- wspólnej o:
 - [redacted] wariant z RSS;
 - ok. 37,6 (min. 18,3; max. 56,8) mln zł i 44,1 (min. 21,1; max. 67,1) mln zł wariant bez RSS.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie tylko kosztu leku Jardiance w wariancie z uwzględnieniem RSS wyniosą z perspektywy NFZ [redacted], natomiast z perspektywy wspólnej w kolejnych latach analizy odpowiednio [redacted].

Analiza wrażliwości nie wpłynęła na zmianę wnioskania względem analizy podstawowej, tj. dodanie EMPA do SoC wiąże się z dodatkowymi wydatkami płatnika publicznego. Największy wzrost

inkrementalnych wydatków NFZ w obu latach analizy to przyjęcie maksymalnej liczebności populacji docelowej [redacted] natomiast największe obniżenie to uwzględnienie obecności flozyn i SoC w wykazie D2 (bezpłatnie dla osób 65+) (spadek w wariancie z RSS o [redacted] (bez RSS 36%) w I roku oraz o [redacted] (bez RSS 45%) w II roku względem analizy podstawowej).

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy są założenia dotyczące liczebności populacji oraz przyjęty horyzont czasowy.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

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 trzy dokumenty, które odnosiły się do możliwości stosowania SGLT-2 u pacjentów z PChN bez względu na współistnienie cukrzycy (KDIGO 2024, UKKA 2023, PChN - PTN 2023). Pozostałe organizacje wskazują na zastosowanie SGLT-2 u pacjentów z PChN i chorobą współistniejącą (cukrzyca, choroby układu krążenia) (ADA 2023, ESC 2023, UKKA 2023, NICE 2021, PTN 202/2024, AHA 2020, ERA/EDTA 2019, KDIGO 2012/2020/2024).

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

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne (ZIN 2023 i PBAC 2023), trzy rekomendacje pozytywne z ograniczeniami (NICE 2023, SMC 2024 i TLV 2023), jedną rekomendację pozytywno-negatywną (HAS 2024) oraz ocenę korzyści przeprowadzoną przez IQWiG w 2023 r.

Rekomendacje pozytywne opierały się na porównaniu EMPA z dapagliflozyną. W rekomendacjach pozytywnych z ograniczeniami, ograniczenie dotyczyło zdefiniowania populacji docelowej.

W rekomendacji francuskiej HAS 2024 wydano pozytywną rekomendację dla stosowania leku u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z szacowanym eGFR pomiędzy 20 a 45 ml/min/1,73 m² lub pomiędzy 45 a 90 ml/min/1,73 m² ze stosunkiem albumin do kreatyniny w moczu (UACR) \geq 200 mg/g i leczonych inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE) lub blokerem receptora angiotensyny (ARB /sartany) w maksymalnej tolerowanej dawce. Rekomendacja negatywna dotyczyła stosowania EMPA u pozostałych pacjentów zdefiniowanych poprzez wskazanie rejestracyjne.

Niemiecki IQWiG w 2023 r. wskazał na brak dowodów potwierdzających dodatkowe korzyści względem odpowiedniej terapii porównawczej. G-BA opublikowało pozytywną rekomendację ws. finansowania empagliflozyny w PChN u dorosłych pacjentów.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących Jardiance w zgodnym z ocenianym wskazaniu.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26 września 2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.3314.2024.2.ELA PLR.4500.3315.2024.2.ELA PLR.4500.3320.2024.2.ELA PLR.4500.3310.2024.2.ELA), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powlekane, 10 mg, 60 szt., GTIN: 05909991138523; tabl. powlekane, 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909991138509; tabl. powlekane, 10 mg, 14 szt., GTIN: 05909991138493; 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909991138516, we wskazaniu: przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z: eGFR w zakresie od \geq 20 ml/min/1,73 m² do $<$ 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie od \geq 45 ml/min/1,73 m² do $<$ 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii., na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 145/2024 z dnia 16 grudnia 2024 roku w sprawie oceny leku Jardiance (empagliflozinum) we wskazaniu dot. przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 145/2024 z dnia 16 grudnia 2024 roku w sprawie oceny leku Jardiance (empagliflozinum) we wskazaniu dot. przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów;
2. Raport nr OT.423.0.10.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z: eGFR w zakresie od \geq 20 ml/min/1,73 m² do $<$ 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie od \geq 45 ml/min/1,73 m² do $<$ 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii”. Data ukończenia: 5 grudnia 2024 r.