



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 131/2023 z dnia 20 listopada 2023 roku
w sprawie oceny leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu
u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance (empagliflozinum), tabl. powł., 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909991138509 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, jako leku dostępnego w aptece na receptę.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych w warunkach polskich produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PcHN) w ramach wnioskowanej populacji. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek oraz eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujący leczenie oparte na ACEi (inhibitor konwertazy angiotensyny) /ARB(antagoniści inhibitora angiotensyny) 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, stosujący leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii. Scenariusz istniejący obrazuje aktualny stan, w którym technologia wnioskowana (empagliflozyna) nie jest refundowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Założono przy tym przedłużenie obowiązującej praktyki klinicznej na kolejne lata horyzontu czasowego analizy – stosowana jest standardowa farmakoterapia (SoC) oraz – w części wnioskowanych wskazań – dapagliflozyna jako terapia dodana do SoC (leczenie standardowe) DAPA(dapagliflozyna + SoC).

Dowody naukowe

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna, EMPA), inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), w leczeniu przewlekłej choroby nerek (PChN) u osób dorosłych w populacji zgodnej ze złożonym wnioskiem o refundację.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy Wnioskodawcy włączono 32 publikacje opisujące następujące cztery badania pierwotne:

- EMPA-KIDNEY (3 publikacje, EMPA vs placebo);
- EMPA-REG RENAL (1 publikacja, EMPA vs placebo);
- EMPRA (1 publikacja, EMPA vs placebo);
- DAPA-CKD (27 publikacji, DAPA vs placebo)

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną terapii empagliflozyną 10 mg we wnioskowanej populacji pacjentów z PChN. Autorzy analiz Wnioskodawcy wykorzystali niepublikowany raport końcowy z badania rejestracyjnego przeprowadzonego dla empagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu (PChN), który włączono do analizy jako potencjalne źródło dodatkowych danych, niezawartych w odnalezionych publikacjach.

Ponadto, do analizy Podmiotu Odpowiedzialnego włączono badania wtórne:

- dwa przeglądy z metaanalizą sieciową (Lin 2022, Ameri 2022);
- dwa przeglądy z metaanalizą klasyczną (Qu 2021, Yip 2022);
- przegląd systematyczny bez metaanalizy (Garcia Sanchez 2022).

Do głównych ograniczeń analizy klinicznej przedstawionej przez Wnioskodawcę należy brak możliwości przeprowadzenia ilościowej metaanalizy wyników dla odnalezionych 3 pierwotnych badań RCT oceniających wnioskowaną terapię empagliflozyną z głównym komparatorem, tj. wyłącznym, standardowym leczeniem opartym na ACEi/ARB bez udziału inhibitora SGLT2i (EMPA-KIDNEY, EMPA-REG RENAL, EMPRA) z uwagi na istotne różnice. Ponadto nie odnaleziono żadnego badania klinicznego bezpośrednio porównującego wnioskowaną terapię empagliflozyną z dapagliflozyną, w związku z czym konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego.

Badanie EMPA-KIDNEY

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego tj. progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wykazała istotną statystycznie korzyść w grupie leczonej empagliflozyną w postaci zmniejszenia ryzyka wystąpienia ocenianych zdarzeń o 28% w porównaniu do grupy placebo.

W wyniku dodania empagliflozyny do leczenia standardowego istotnie, zmniejszone zostało także ryzyko pierwszej hospitalizacji. Ryzyko wystąpienia progresji choroby nerek zdefiniowanej jako złożony punkt końcowy tj. czas do wystąpienia pierwszego z następujących zdarzeń: schyłkowej niewydolności nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki), trwałego spadku eGFR do poniżej 10 ml/min/1,73 m², trwałego spadku eGFR o co najmniej 40% względem wartości wyjściowej lub zgonu z przyczyn nerkowych było istotnie zmniejszone w grupie leczonej empagliflozyną, o 29% względem placebo dodanego do leczenia standardowego.

Porównanie pośrednie EMPA vs DAPA

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wykazały, że w populacji chorych z PChN przyjmujących standardowe leczenie ACEi/ARB lub niemogących przyjmować takiego leczenia skuteczność empagliflozyny jest porównywalna do skuteczności dapagliflozyny w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych nerkowych i innych punktów końcowych z komponentem nerkowym, tj. pozwala na uzyskanie zbliżonej redukcji ryzyka (różnice nieistotne statystycznie):

- progresji choroby nerek zdefiniowanej jako schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki), trwały spadek eGFR do wartości odpowiadających schyłkowej niewydolności nerek, trwały spadek eGFR o znaczny odsetek względem wartości wyjściowej (różne warianty definicji) lub zgon z przyczyn nerkowych – w każdym analizowanym wariantcie definicji różniących się wymaganą wielkością redukcji eGFR: odpowiednio dla definicji uwzględniających trwały spadek eGFR o $\geq 40\%$, $\geq 50\%$ i $\geq 57\%$;
- schyłkowej niewydolności nerek zdefiniowanej jako rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki (definicja zastosowana w badaniu EMPA-KIDNEY): HR=1,02 [95% CI: 0,69; 1,50];
- schyłkowej niewydolności nerek wg rozszerzonej definicji (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki lub trwały spadek eGFR do wartości odpowiadającej schyłkowej niewydolności nerek): HR=1,08 [95% CI: 0,78; 1,48];
- trwałego spadku eGFR do wartości odpowiadającej schyłkowej niewydolności nerek (do <10 lub <15 ml/min/1,73 m²): HR=1,03 (95% CI: 0,72; 1,48);
- zgonu z przyczyn nerkowych: RR=3,03 [95% CI: 0,37; 24,79] – przy bardzo małych liczbach zdarzeń w obu badaniach (4 vs 4 dla EMPA oraz 2 vs 6 dla DAPA);
- progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (definicja progresji choroby nerek ze składową trwałego ubytku eGFR o $\geq 50\%$): HR=1,11 [95% CI: 0,88; 1,41]

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównywane terapie związane były ze zbliżonym ryzykiem ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem ($RR=1,08$ [95% CI: 0,97; 1,20]; $RD=0,02$ [95% CI: -0,02; 0,06]), jak również każdego z ciężkich zdarzeń wytypowanych w badaniach pierwotnych jako potencjalnie związane ze stosowaniem inhibitorów SGLT2.

Terapie porównywanymi inhibitorami SGLT2 nie różniły się także w sposób istotny pod względem ryzyka występowania pozostałych zdarzeń analizowanych w kontekście potencjalnego związku ze stosowaniem leków z tej grupy – cukrzycowej kwasicy ketonowej, amputacji w obrębie kończyny dolnej, złamania, poważnej hipoglikemii, nadmiernej utraty płynów .

Ponadto w porównaniu pośrednim przyjmowanie empagliflozyny i dapagliflozyny związane było ze zbliżonym ryzykiem przerwania leczenia ogółem jak i z powodu zdarzenia niepożądanego .

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami CMA Wnioskodawcy EMPA+SoC [redacted] DAPA+SoC w wariacie z RSS [redacted] odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej. W wariacie bez uwzględnienia RSS EMPA+SoC jest tańsze od DAPA+SoC o 0,09 PLN z perspektywy NFZ oraz EMPA+SoC jest droższe od DAPA+SoC o 53,69 PLN z perspektywy wspólnej.

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w populacji wnioskowanej będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości [redacted] / 30,4 mln PLN w I roku oraz [redacted] / 32,6 mln PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z perspektywy NFZ odpowiednio w wariacie z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie leku Jardiance (tylko koszt leku) w pierwszych dwóch latach refundacji w wariacie z uwzględnieniem RSS wyniosą [redacted] w kolejnych dwóch latach odpowiednio z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Głównymi ograniczeniami AWB Wnioskodawcy jest brak dokładnego oszacowania wyjściowej liczby chorych z uwagi na to, że nie odnaleziono szczegółowych informacji dotyczących liczebności chorych na PChN z eGFR w zakresie 20-29 ml/min/1,73 m² (z definicji część chorych ze schyłkową niewydolnością nerek wykluczona z obliczeń, która zgodnie z ChPL Jardiance może stosować lek). Brak jest również aktualnych polskich danych dotyczących chorobowości na przewlekłą chorobę nerek, co wpływa na oszacowania populacyjne analizy. Dodatkowo, z uwagi na brak informacji dotyczących RSS dla leku Forxiga, uzyskane wydatki inkrementalne związane z objęciem refundacją leku Jardiance są niższe na korzyść empagliflozyny.

Produkt leczniczy Jardiance w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek podlega obecnie ocenie w Anglii przez NICE (dostępna jedynie wstępna rekomendacja), w Niemczech przez GBA oraz Nowej Zelandii przez PHARMAC.

Dodatkowo na stronie walijskiej agencji AWMSG wyszukano informację, iż lek Jardiance w leczeniu PChN u dorosłych pacjentów podlega wykluczeniu ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE. Produkt leczniczy Jardiance w PChN nie jest refundowany w wymienionych krajach UE i EFTA, w tym w krajach o zbliżonym PKB do Polski.

Główne argumenty decyzji

- *oparcie części analizy efektywności klinicznej i kosztowej o niepublikowane dane;*
- *wysokie koszty inkrementalne dla płatnika związane z finansowaniem leku w perspektywie początkowych 2 lat refundacji;*
- *brak badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną terapii empagliflozyną w omawianym wskazaniu;*
- *brak finansowania leku w krajach UE i EFTA.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 2555 z poz. 826), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Nr: OT.423.0.20.2023; „Wniosek o objęcie refundacją leku Jardiance (empagliflozyna) 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”; data ukończenia opracowania 9 listopada 2023.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Boehringer Ingelheim Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

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