



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 139/2023 z dnia 4 grudnia 2023 roku
w sprawie oceny leku Jardiance (empagliflozyna)
we wskazaniu cukrzyca typu 2

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909991138509, we wskazaniu cukrzyca typu 2, u pacjentów:

- *stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy;*
- *z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą;*
- *z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:*
 - *potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa,*
lub
 - *uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię,*
lub
 - *obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość,*

jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie za odpłatnością 30%, pod warunkiem wprowadzenia progowego poziomu HbA1c $\geq 7\%$.

Rada Przejrzystości wnioskuje o pogłębienie RSS ze względu na znaczne obciążenia budżetowe.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Dane NFZ wskazują, że w Polsce wzrasta zachorowalność na cukrzycę, a osoby chore stanowiły w 2018 r. 9,1% populacji dorosłych. Najistotniejszy wpływ na rokowanie w cukrzycy typu II mają powikłania sercowo-naczyniowe, których ryzyko występowania może być zmniejszone przez skuteczne leczenie choroby podstawowej. Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) i poprzez zmniejszanie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Wnioskowane wskazanie jest zawężone w stosunku do zarejestrowanego, ale stanowi rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego polegające na możliwości leczenia chorych w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (a nie po dwóch lekach przeciwcukrzycowych) oraz na zniesieniu dotychczasowego limitu na poziomie $HbA1c \geq 7,5\%$). Rada Przejrzystości pozytywnie zaopiniowała wcześniejszy wniosek refundacyjny (stanowisko nr 80/2022 z 22 sierpnia 2022 r.) i otrzymał on również pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja nr 83/2022 z 26 sierpnia 2022 r.).

Dowody naukowe

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca uwzględnił jedno randomizowane badanie kliniczne (EMPA-REG OUTCOME) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny (+ terapia podstawowa) vs PLC (+ terapia podstawowa). Należy jednak zauważyć, iż ograniczeniem wnioskowania jest fakt, że populacja uwzględniona w badaniu EMPA-REG OUTCOME nie obejmuje w pełni populacji określonej wskazaniem refundacyjnym.

W grupie EMPA w porównaniu z grupą kontrolną raportowano IS redukcję ryzyka zgonu ogółem (EMPA: HR=0,68 [0,57; 0,82], $p < 0,001$; EMPA-10: (HR=0,70 [0,56; 0,87], $p = 0,001$) oraz zgonu sercowo-naczyniowego (EMPA: HR=0,62 [0,49; 0,77], $p < 0,001$; EMPA-10: (HR=0,65 [0,50; 0,85], $p = 0,002$). Ponadto, zarówno w populacji łącznej (EMPA 25 mg, EMPA 10 mg) jak i w analizie z wyodrębnieniem grupy leczonej w dawce dziennej 10 mg empagliflozyny w porównaniu z grupą kontrolną raportowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia wszystkich ocenianych punktów końcowych związanych z niewydolnością serca, w tym m.in. hospitalizacji z powodu niewydolności serca, niewydolności serca; ciężkiej niewydolności serca. Na korzyść EMPA wykazano IS obniżenie względnego ryzyka w odniesieniu do dodania leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja dotychczasowego leczenia w fazie leczenia oraz dodania leku oraz wystąpienia zdarzeń. Dodatkowo, w populacji łącznej (EMPA 25 mg, EMPA 10 mg) IS wyższość ocenianej interwencji wykazano również dla nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii lub zgonu sercowo-naczyniowego oraz hospitalizacji bez względu na przyczynę.

Natomiast w ramach oceny I-rzędowego punktu końcowego nie stwierdzono IS różnic (choć zauważalna była tendencja w kierunku IS) pomiędzy empagliflozyną stosowaną w dawce 10 mg (EMPA-10) a placebo w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 3P-MACE (zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru mózgu): 10,4% w grupie EMPA-10 + STD vs 12,1% w grupie PLC + STD (HR=0,85 [95% CI: 0,72; 1,01], $p = 0,07$). Brak IS różnic obserwowano w zakresie ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 4P-MACE (zdarzenie 3P-MACE i hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej) – podstawowego drugorzędowego punktu końcowego badania EMPA-REG OUTCOME. Zarówno w populacji łącznej (EMPA

25 mg, EMPA 10 mg) jak i w analizie z wyodrębnieniem grupy leczonej w dawce dziennej 10 mg empagliflozyny nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi empagliflozyną a chorymi poddawanymi wyłącznie terapii standardowej w ryzyku wystąpienia następujących, odrębnie analizowanych zdarzeń sercowo-naczyniowych: zawału serca ogółem, zawału serca niezakończonym zgonem, niemego zawału serca, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, angioplastyki naczyń wieńcowych, udaru mózgu ogółem, udaru mózgu niezakończonym zgonem i przemijającego napadu niedokrwiennego.

W odniesieniu do analizowanego problemu odnaleziono 6 wytycznych klinicznych: PTD 2023 (Polskie Towarzystwo Diabetologiczne), EDS 2023 (Europejskie Towarzystwo Diabetologiczne), ADA 2023 (Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne), ADA/EASD 2022-2023 (Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne/Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Cukrzyca), ADS 2023 (Australijskie Towarzystwo Diabetologiczne) oraz brytyjskie NICE 2022 (aktualizacja wytycznych z 2015 r.). Odnalezione wytyczne rekomendują zastosowanie wśród osób chorych na cukrzycę typu 2, u których stwierdzono chorobę sercowo-naczyniową o podłożu miażdżycowym (ASCVD), niewydolność serca lub u których istnieją wskaźniki wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, zastosowanie inhibitorów SGLT2 (w tym empagliflozyny) i/lub agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) niezależnie od poziomu HbA1c. Ankietowani eksperci kliniczni również popierają refundację we wnioskowanym wskazaniu.

W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano, że leczenie w ramieniu EMPA-10 + STD w porównaniu z PLC + STD związane jest z IS mniejszym ryzykiem wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych (RR=0,90 [0,81; 1,00], p=0,0443) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=0,88 [0,82; 0,95], p=0,0005). W populacji łącznej (EMPA 25 i 10 mg) zaobserwowano IS niższą częstość występowania w grupie EMPA + STD vs PLC + STD również w zakresie: zdarzeń niepożądanych ogółem 90,2% vs 91,7%, RR=0,98 [95% CI: 0,97; 1,00] , p = 0,0450) oraz zgonu raportowanego jako zdarzenie niepożądane (3,8% vs 5,1%, RR=0,74 (0,59; 0,92), p = 0,0083, zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia (RR=0,89 (0,81; 0,99) p = 0,0329. W grupie EMPA w porównaniu z terapią standardową obserwowano natomiast IS wzrost ryzyka występowania zakażenia narządów płciowych (w ramieniu EMPA-10: RR=3,62 [2,59; 5,07], p<0,0001).

Problem ekonomiczny

Biorąc pod uwagę liczną populację, której dotyczy wnioskowana technologia, podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie wiązało się z dodatkowym znacznym obciążeniem budżetu płatnika publicznego. Zastosowanie Jardiance w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego w wariancie uwzględniającym RSS jest droższe i skuteczniejsze,

ale oszacowana wartość ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności przewidzianego w ustawie o refundacji.

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 2019: w rekomendacjach HAS zawarto zarówno pozytywne, jak i negatywne zalecenia). Rekomendacje pozytywne dotyczyły stosowania empagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2: w terapii podwójnej w połączeniu z metforminą (NICE 2016, SMC 2014: gdy SU jest przeciwwskazany lub występuje znaczne ryzyko hipoglikemii; PBAC 2014, HAS 2016); w terapii podwójnej z sulfonilomocznikiem (PBAC 2014; HAS 2020); w terapii potrójnej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (NICE 2016, ZIN 2014, HAS 2016, HAS 2020; CADTH 2015); w terapii potrójnej z metforminą i insuliną (PBAC 2015: z lub bez metforminy, HAS 2016/2020); w terapii potrójnej z metforminą i standardowym leczeniem (SMC 2014); w skojarzeniu z insuliną z innymi lekami przeciwcukrzycowymi lub bez nich (NICE 2018, SMC 2014); w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną, gdy wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii (NICE 2016, G-BA 2016); u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (NICE 2018, PTAC 2021, ZIN 2021, CADTH 2016, PTAC 2021). Rekomendacje negatywne dotyczyły zastosowania EMPA w monoterapii oraz terapii dwulekowej w połączeniu z insuliną (HAS 2020).

Główne argumenty decyzji:

- skuteczność technologii: redukcja ryzyka zgonu ogółem i z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową i cukrzycą typu 2;
- korzystny profil bezpieczeństwa;
- ze względu na znaczne obciążenie budżetowe konieczne jest pogłębienie RSS.

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 z późn. zm.), 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.423.0.22.2023; „Wniosek o objęcie refundacją leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość; data ukończenia opracowania: 23 listopada 2023 r.