



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

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:*

- *Jardiance (empagliflozinum), tabl. powlekane, 10 mg, 60 szt., GTIN: 05909991138523;*
- *Jardiance (empagliflozinum), tabl. powlekane, 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909991138509;*
- *Jardiance (empagliflozinum), tabl. powlekane, 10 mg, 14 szt., GTIN: 05909991138493;*
- *Jardiance (empagliflozinum), tabl. powlekane, 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 m<sup>2</sup> do  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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 m<sup>2</sup> do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii.*

*Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:*

- *Jardiance (empagliflozinum), tabl. powlekane, 10 mg, 60 szt., GTIN: 05909991138523;*
- *Jardiance (empagliflozinum), tabl. powlekane, 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909991138509;*
- *Jardiance (empagliflozinum), tabl. powlekane, 10 mg, 14 szt., GTIN: 05909991138493;*
- *Jardiance (empagliflozinum), tabl. powlekane, 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 m<sup>2</sup> do  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> stosujących*

leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub eGFR od  $\geq 60$  do  $< 90$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> oraz albuminurii powyżej 200 mg/g, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%, pod warunkiem zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego poziom całkowitych wydatków z budżetu płatnika.

## Uzasadnienie

### Problem decyzyjny

Empagliflozyna jest inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2). Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania m.in. u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.

Lek Jardiance był oceniany w Agencji we wskazaniu analogicznym jak obecnie w 2023 roku. Rada Przejrzystości uznała wówczas objęcie leku refundacją za niezasadne. Argumenty przywołane za tym stanowiskiem to oparcie części analizy efektywności klinicznej i kosztowej o niepublikowane dane, wysokie koszty inkrementalne dla płatnika w perspektywie początkowych 2 lat refundacji, brak badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną w ocenianym wskazaniu oraz brak finansowania leku w krajach UE i EFTA. Natomiast Prezes Agencji wydał rekomendację pozytywną, pod warunkiem zawężenia wskazania do populacji z eGFR w zakresie od  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii, a także wdrożeniu instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowity wpływ na budżet płatnika.

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem refundacyjnym lek Jardiance jest objęty refundacją we wskazaniu: przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR  $< 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Oceniany wniosek odnosi się do rozszerzenia populacji refundacyjnej i objęcie finansowaniem podgrupy z eGFR w zakresie od  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, bez albuminurii i białkomoczu, lub eGFR w zakresie od  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz albuminurią lub białkomoczem.

Za komparator dla wnioskowanej interwencji przyjęto kontynuację dotychczasowej terapii standardowej (SoC), w ramach której stosuje się monoterapię inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistą receptora angiotensyny (ARB). Ekspert kliniczny zwrócił dodatkowo uwagę na

pacjentów niespełniających zasad refundacji (np. z eGFR >60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, z albuminurią lub białkomoczem), kupujących floszyny z odpłatnością 100%. Leki Forxiga i Jardiance mają zarejestrowane odpowiedniki, co będzie ułatwiać dostęp do terapii floszynami.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi celem leczenia PChN jest redukcja ryzyka progresji i powikłań, w tym hospitalizacji, prawidłowe leczenie chorób współistniejących oraz utrzymanie jakości życia, funkcjonowania społecznego i możliwości podejmowania pracy. W leczeniu pacjentów z PChN (z lub bez cukrzycy) w pierwszej kolejności wskazuje się na możliwość stosowania ACEi lub ARB. We wszystkich rekomendacjach zaleca się stosowania inhibitorów SGLT-2 (w połączeniu z ACEi lub ARB bądź w monoterapii). W wytycznych nie odniesiono się do przewagi jednego z inhibitorów SGLT-2 nad innymi.

#### Dowody naukowe

Do badania pierwotnego EMPA-KIDNEY włączono pacjentów z eGFR od  $\geq 20$  i  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (niezależnie od poziomu albuminurii) oraz eGFR od  $\geq 45$  do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> przy uACR  $\geq 200$  mg/g (lub uPCR  $\geq 300$  mg/g). Populacja włączona do badania była zatem węższa od populacji wnioskowanej (tzn. nie obejmowała pacjentów z eGFR w zakresie od 45 do poniżej 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i albuminurią uACR w zakresie od 30 do  $< 200$  mg/g).

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. Częstość zdarzeń wyniosła odpowiednio 13,1% i 16,9%, 6,85 vs 8,96 zdarzeń/100 pacjento-lat, a hazard względny wynosił 0,72 [95% CI: 0,64; 0,82]. Wykazany efekt był zasadniczo spójny w predefiniowanych subpopulacjach pacjentów, w tym u chorych z jak i bez wyjściowego rozpoznania cukrzycy, bez względu na wyjściową wartość eGFR, jak również bez względu na wiek, płeć, etiologię przewlekłej choroby nerek i wywiad choroby sercowo-naczyniowej, a także w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowo stosowanych leków. W analizie składowych złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego istotną statystycznie wyższość empagliflozyny nad placebo stwierdzono w przypadku progresji choroby nerek: 11,6% vs 15,2%, 6,09 vs 8,09 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR=0,71 [95% CI: 0,62; 0,81], w odróżnieniu od zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych: 1,8% vs 2,1%, 0,91 vs 1,06 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR=0,84 [95% CI: 0,60; 1,19]. W grupie empagliflozyny obserwowano istotnie, o 14% niższe ryzyko hospitalizacji (pierwszej i kolejnych) bez względu na przyczynę: 24,8 vs 29,2 zdarzeń/100 p-y, HR=0,86 [95% CI: 0,78; 0,95], p=0,003. 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, trwałego spadku eGFR do poniżej 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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: 11,6% vs 15,2%; HR=0,71 [95% CI: 0,62; 0,81]. Kierunek wykazanego efektu był spójny w odniesieniu do wszystkich składowych opisanego, złożonego punktu końcowego i istotny statystycznie na korzyść empagliflozyny.

Nie wykazano wpływu stosowania empagliflozyny na przeżycie całkowite.

Do przerwania leczenia dochodziło istotnie rzadziej w grupie empagliflozyny niż w grupie kontrolnej: 16,9% vs 19,4%; RR=0,87 [95% CI: 0,79; 0,96], NNT=40 [95% CI: 23; 154].

W toku prac analitycznych odnaleziono abstrakt, w którym przedstawiono długoterminowe wyniki stosowania empagliflozyny u pacjentów włączonych do badania EMPA-KIDNEY. W szerokiej populacji pacjentów z PChN zagrożoną progresją empagliflozyna nadal przynosiła dodatkowe korzyści sercowo-nerkowe do 12 miesięcy po jej odstawieniu.

#### Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami analizy kosztów-użyteczności (CUA) stosowanie EMPA+SoC w miejsce SoC jest tańsze i skuteczniejsze, zarówno z perspektywy NFZ, jak i perspektywy wspólnej. Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest niepewność wynikająca z modelowania wyników badania EMPA-KIDNEY poza horyzont badania klinicznego.

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w populacji wnioskowanej będzie związane z istotnym wzrostem nakładów płatnika publicznego. Wśród ograniczeń analizy wpływu na budżet należy wskazać na niepewność związaną z oszacowaniem populacji docelowej oraz przyjęty dwuletni horyzont czasowy. Jednak w dłuższym horyzoncie uwidaczniane będą oszczędności wynikające z mniejszych nakładów płatnika publicznego związanych z leczeniem nerkozastępczym.

#### Główne argumenty decyzji

- Populacja włączona do badania EMPA-KIDNEY jest węższa od populacji wnioskowanej, która obejmuje dodatkowo pacjentów z eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz albuminurią lub białkomoczem, czyli pacjentów o mniejszym ryzyku następstw klinicznych w przebiegu PChN.
- Polskie wytyczne z 2024 zalecają stosowanie SGLTi u dorosłych osób z PChN z eGFR  $\geq 20$  do 45ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Wytyczne PTN 2023 zalecają

stosowanie inhibitorów SGLT-2 u pacjentów z PChN z eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Rekomendacje KDIGO 2024 zalecają leczenie inhibitorem SGLT2 w przypadku eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> z albuminurią ACR ≥ 200 mg/g (≥ 20 mg/mmol), jak również sugerują leczenie pacjentów z eGFR od 20 do 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i albuminurią ACR < 200 mg/g (< 20 mg/mmol).

- W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje pozytywne ZIN 2023 i PBAC 2023, trzy rekomendacje pozytywne z ograniczeniami dotyczącymi zdefiniowania populacji docelowej (SMC 2024, NICE 2023, TLV 2023), rekomendację pozytywno-negatywną HAS 2024 (pozytywną dla populacji z eGFR między 20 a 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub 45 a 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ze stosunkiem albumin do kreatyniny w moczu UACR ≥ 200 mg/g, zaś negatywną u pozostałych pacjentów), a także ocenę korzyści IQWiG 2023 (wskazującą na brak dowodów potwierdzających dodatkowe korzyści względem terapii porównawczej), wraz z rekomendacją pozytywną G-BA. Nie odnaleziono rekomendacji finansowanych stricte dotyczących stosowania empagliflozyny we wnioskowanej populacji pacjentów.
- Ze względu na ryzyko niedoszacowania populacji zasadne jest wdrożenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy całkowite wydatki z budżetu płatnika publicznego.

#### **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 2024 r., poz. 930 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 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej 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 ≥ 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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 m<sup>2</sup> do < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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.