

ESTUDIO COSTE-EFECTIVIDAD DE CANAGLIFLOZINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA EN ESPAÑA

Juan Manuel Collar

(Mundipharma, S.L., Departamento de Acceso a Mercado y Farmacoeconomía)

Dra. Beatriz Fernández (Fundación Jiménez Díaz, Servicio de Nefrología, Madrid)

Andreas Nilsson, Michael Willis (Institute for Health Economics –IHE-, Suecia)

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

- JMC es un empleado de Mundipharma
- El estudio ha sido financiado por Mundipharma
- BF ha recibido honorarios de Mundipharma
- MW y AN son empleados del Swedish Institute for Health Economics (IHE)

INTRODUCCIÓN (I)

- La Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) es la causa principal de la Enfermedad Renal Crónica (ERC)¹
- Alrededor del 30% de los pacientes españoles con DM2 tienen ERC^{2,3}
 - Tasas de Filtrado Glomerular estimadas (TFGe) < 60 ml/min/1,73m², ó
 - Cociente albuminuria/creatinina (CAC): >30mg/g
- La presencia de Enfermedad Renal Diabética (ERD) disminuye la calidad de vida de los pacientes con DM2 y puede reducir la esperanza de vida entre 15-16 años^{4,5}
- El daño renal producido por la ERD y CV van estrechamente unidos⁶
- La ERD es la principal causa de Enfermedad Renal Terminal (ERT)⁷, en España supera el 35%⁸, y supone un elevadísimo impacto social y económico, porque los pacientes tendrán que entrar en programas de terapia renal sustitutiva (diálisis o trasplante renal).
- España: unos 62.000 pacientes con ERT (50% con trasplante renal).
 - Cada año, hay casi 7.000 pacientes que necesitan una terapia renal sustitutiva, de los cuales > 300/año son trasplantes renales⁸

(1) Brugnara et al. Endocrinol Diabets Nutr 2018
(2) Rodríguez- Poncelas A, et al. BMC Nephrol 2013
(3) Mata-Cases M, et al. BMJ Open 2019.
(4) Zimbudzi, E, et al. PLoS One, 2016
(5) Wen et al. Kidney Int, 2017
(6) Rodríguez-Poncelas A, et al. BMC Nephrol 2014

(7) Kramer et al. Clin Kid, 2019
(8) Registro Español de Enfermos Renales (REER), 2019

INTRODUCCIÓN (II)

- Canagliflozina es un Inhibidor del Cotransportador Sodio Glucosa Tipo 2 (ISGLT2)
- Canagliflozina 100mg demostró en el ensayo CREDENCE una reducción de la progresión de la ERD ¹
- El ensayo CREDENCE fue interrumpido prematuramente (según previsto en protocolo inicial) porque se alcanzó una reducción del 30% en el objetivo principal compuesto en el grupo que recibió Canagliflozina 100mg ¹.
- En Julio de 2020 la UE autorizó una ampliación de indicación de Canagliflozina 100mg para el tratamiento de la ERD en pacientes con DM2, siendo el primer iSGLT2 en recibir autorización para el tratamiento de la ERD ².
- El presente estudio es una adaptación local del modelo CREDEM-DKD previamente publicado ³

- ...Pero...¿Es Coste-Efectivo en España?...

(1) Perkovic V, et al. NEJM 2019

(2) SmPC Invokana-100mg

(3) Willis M, et al. Diabetes Ther 2021

OBJETIVO

- **OBJETIVO:** analizar el ratio coste-efectividad incremental (RCEI) del tratamiento con Canagliflozina 100mg cuando se añade al tratamiento estándar (SoC) vs SoC en pacientes con ERD, desde la perspectiva del SNS español ¹.

(1) López Bastida J, et al. Gac Sanitaria 2010

METODOLOGÍA

CREDEM-DKD

- Modelo de microsimulación utilizando datos de los pacientes del ensayo CREDENCE, incluyendo las valoraciones de riesgo para los principales parámetros clínicos: inicio de diálisis, hospitalización por insuficiencia cardiaca, infarto agudo de miocardio, ictus y mortalidad por todas las causas^{1,2}.
- Modelo realizado a través de una simulación de eventos discretos (DES).
- El riesgo de progresión de la ERD se modelizó utilizando las ecuaciones de evolución de las tasas de filtrado glomerular (TFGe) y del cociente albuminuria/creatinina (CAC) ^{1,2}
- Los riesgos de mortalidad por todas las causas, IAM no-fatal, ictus no-fatal y de Hospitalización por Insuficiencia Cardiaca (HHF), se basaron en ecuaciones de Riesgo hasta evento

(1) Perkovic V, et al. NEJM, 2019

(2) Willis M, et al. Diabetes Ther, 2021.

ASUNCIONES DEL MODELO

- Las características de los pacientes y el efecto de los tratamientos se basaron en los hallazgos del ensayo CREDENCE^{1,2}.
- El riesgo para entrada en diálisis o trasplante renal: de fuentes específicas españolas (SEN)³
- Costes unitarios (€ 2021)
 - Costes de los tratamientos: PVP + IVA (aplicados descuentos según RD 8/2010)⁴
- El horizonte temporal fue de 10 años (caso base)²
- Tasa de descuento de costes y resultados: 3% (caso base)⁵
- Perspectiva del análisis: Sistema Nacional de Salud⁵.
- Análisis de Sensibilidad (AS) para comprobar la robustez de los resultados⁵
 - Distintos horizontes temporales (5, 20, 30 y 40 años)
 - Distintas tasas de descuento (0-5%)
 - Fin del tratamiento con Canagliflozina a los 6 años (mayor seguimiento de pacientes del ensayo CANVAS)
 - Asunción de fin del efecto del tratamiento del 6º año en adelante
 - Sin considerar un umbral de TFGe para el inicio de la diálisis
 - Sin beneficio alguno por el tratamiento con Canagliflozina ni en TFGe, ni en el CAC

(1) Perkovic V, et al. NEJM, 2019

(2) Willis M, et al. Diabetes Ther, 2021.

(3) Registro Español de enfermos renales (REER) (2018)

(4) COF. <https://botplusweb.Portalfarma.com> (2021)

(5) López Bastida J, et al. Gac Sanitaria 2010

METODOLOGÍA

COSTES UNITARIOS

Costes de los tratamientos	Intervención	Comparador	Fuente
Coste	55,26	N/A	CCGOF (2021)
Duración tratamiento por prescripción (días)	30,00	N/A	CCGOF (2021)
Administración y Tests (anuales)	622,33	N/A	CCGOF (2021)
Costes de Cuidados Standard			
Durante tratamiento (anual)	496 €	495 €	CCGOF (2021)
Post-tratamiento (anual)	495 €	495 €	CCGOF (2021)
Costes Asociados con Estados de Salud			
Costes Asociados con estadios de ERD (KDIGO)	Anual		
Estadio 1	3.657 €		Source: Usó R, et al. 2021
Estadio 2	4.190 €		Source: Usó R, et al. 2021
Estadio 3a	5.404 €		Source: Usó R, et al. 2021
Estadio 3b	6.300 €		Source: Usó R, et al. 2021
Estadio 4	8.585 €		Source: Usó R, et al. 2021
Estadio 5 pre-RRT	17.088 €		Source: Usó R, et al. 2021
Diálisis	36.906 €		Carrasco M, et al. 2019
Post-Trasplante	7.794 €		Carrasco M, et al. 2019
Trasplante Renal	Event		
Trasplante	32.337 €		Carrasco M, et al. 2019
Costes Adicionales por Eventos CV	Event	Anual	
IAM (no-fatal)	3.739 €	874 €	Cosin J, et al. 2015
Stroke (no-fatal)	8.856 €	2.195 €	Atlas Ictus España (2017) + Piñol C et al. (2004)
Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca (HHF)	4.586 €	232 €	Gorgojo (2020)
Efectos Adversos	Event	Anual o por episodio (según el EA)	
GMI Hombres	1.825 €	0 €	GRD-114 (Servicio Murciano de Salud-2018)
GMI Mujeres	1.999 €	0 €	GRD-114 (Servicio Murciano de Salud-2018)
Infección del Tracto Urinario	1.825 €	0 €	GRD-114 (Servicio Murciano de Salud-2018)
Cetoacidosis Diabética	2.454 €	0 €	Crespo C et al. 2013
Amputación	7.662 €	0 €	GRD-114 (Servicio Murciano de Salud-2018)
Costes de Muerte	Event		
Muerte CV	4.837 €		Cosin J, et al. 2015
Muerte por otras causas	0 €		Asunción

RESULTADOS

RESULTADOS CLÍNICOS

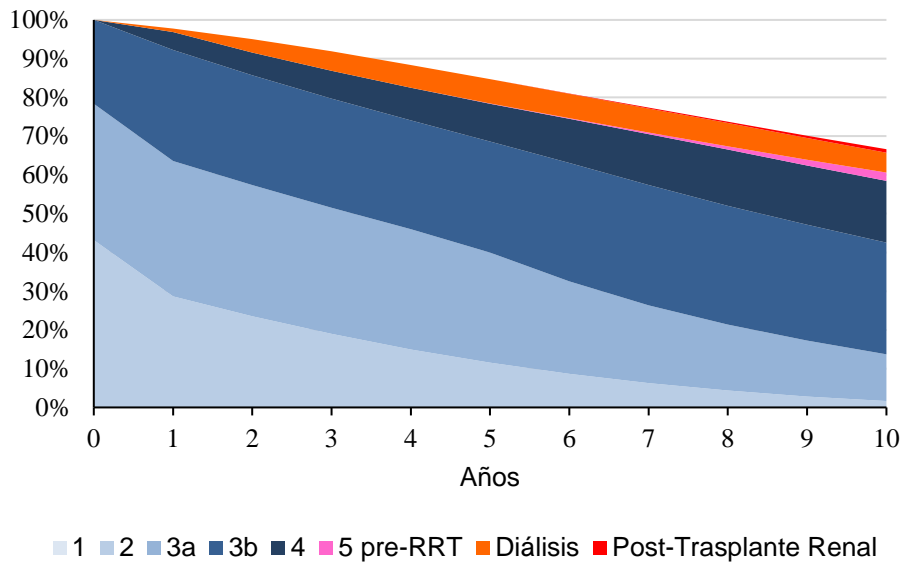
	Tasas de Eventos estimadas (por 100 Pacientes/Año)		
	Canagliflozina 100mg + SoC	SoC	HR
<u>Mortalidad</u>	4,04	5,39	0,75
Por evento CV	2,93	4,13	0,71
Debida a otras causas	1,10	1,24	0,88
<u>Eventos Renales</u>			
Estadio 4	4,75	14,97	0,32
Estadio 5, pre-RRT	0,36	5,76	0,06
Diálisis	2,00	3,57	0,56
Transplante Renal	0,14	0,91	0,15
<u>Eventos CV</u>			
Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca (HHF)	1,87	2,79	0,67
Infarto agudo de Miocardio (no-fatal)	1,15	1,37	0,84
Accidente cerebrovascular (no-fatal)	0,99	1,16	0,85
<u>Años de Vida</u>	7,32	7,04	0,28 (Dif.)
<u>Eventos Adversos (Incrementales por Canagliflozina)</u>			
Infecciones Tracto Urinario	0,29	--	--
GMI Hombres	0,44	--	--
GMI Mujeres	0,22	--	--
Cetoacidosis Diabética	0,18	--	--
Amputaciones	0,10	--	--

(*) RRT (*Renal Replacement Therapy*): Terapia de Sustitución Renal

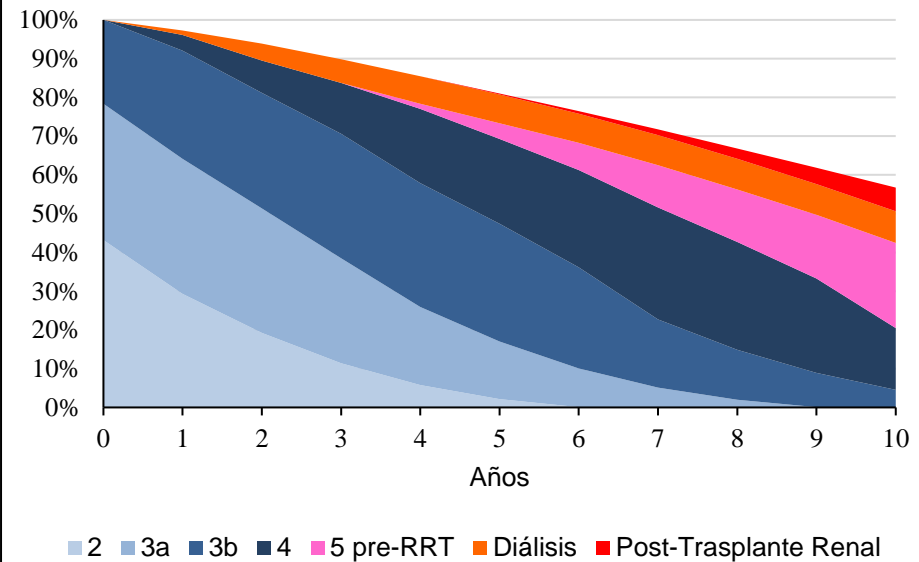
RESULTADOS

Evolución de la ERD (10 años)

Canagliflozina 100mg + SoC



SoC

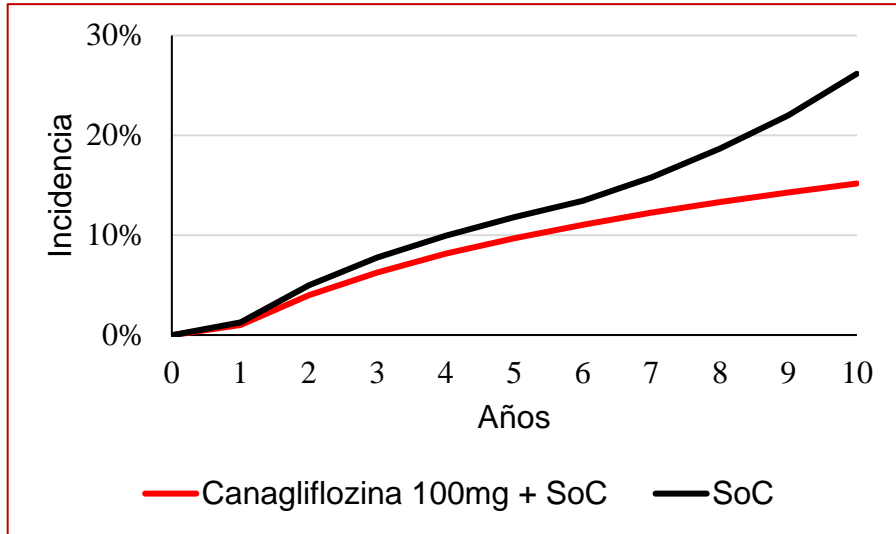


(*) RRT (Renal Replacement Therapy): Terapia de Sustitución Renal

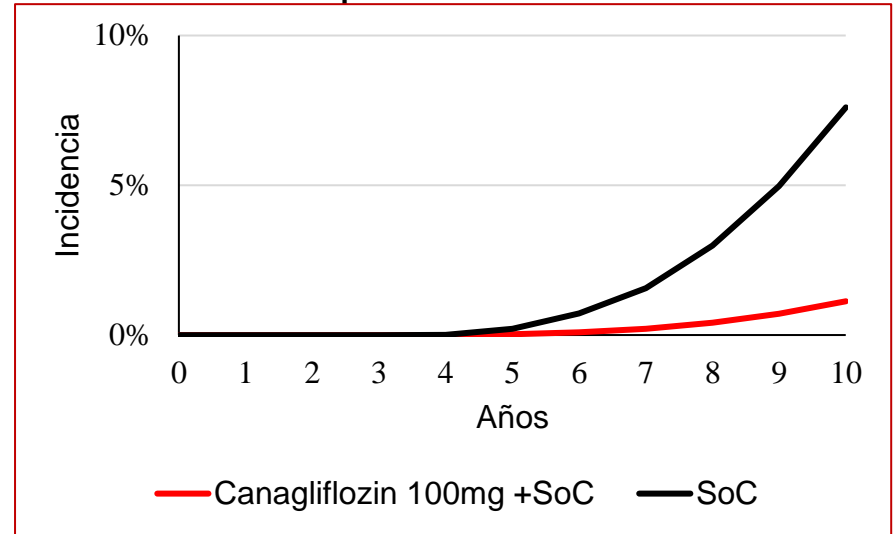
RESULTADOS

Eventos Renales Terminales (10 años)

Inicio Diálisis



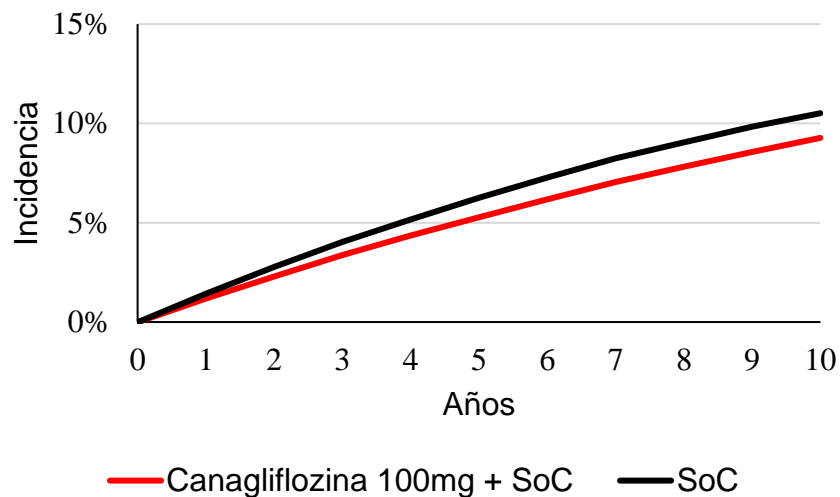
Trasplante Renal



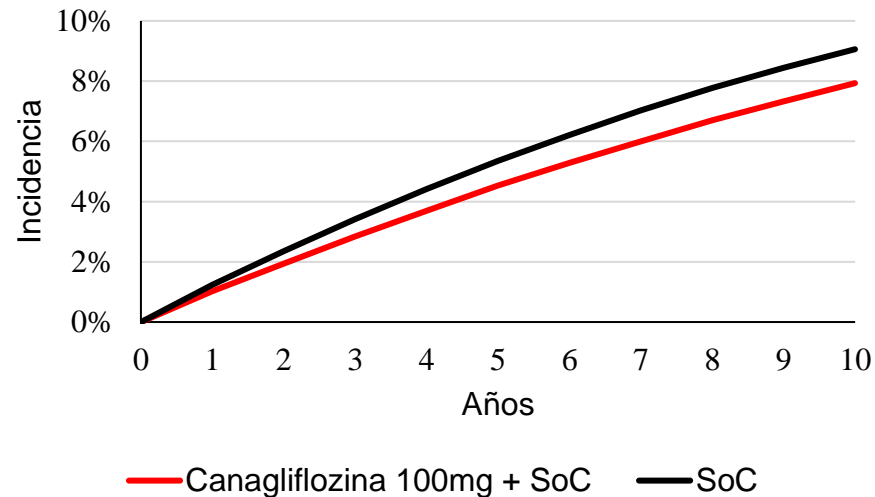
RESULTADOS

Eventos CV (10 años)

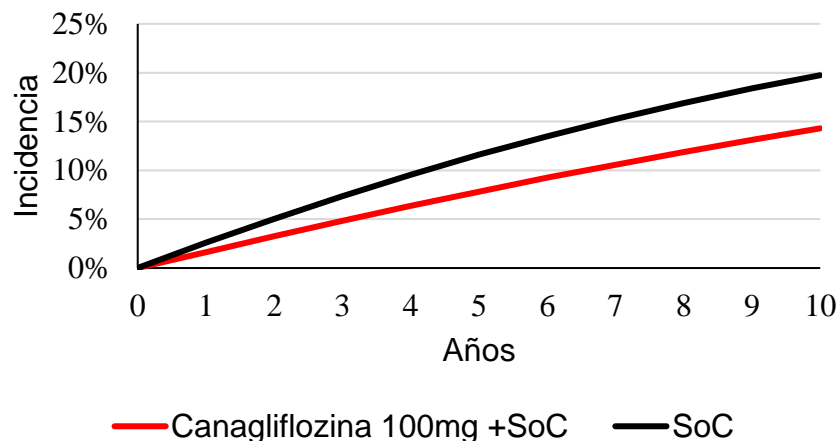
Infarto Agudo de Miocardio (IAM)



Accidente Cerebrovascular (Stroke)



Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca (HHF)

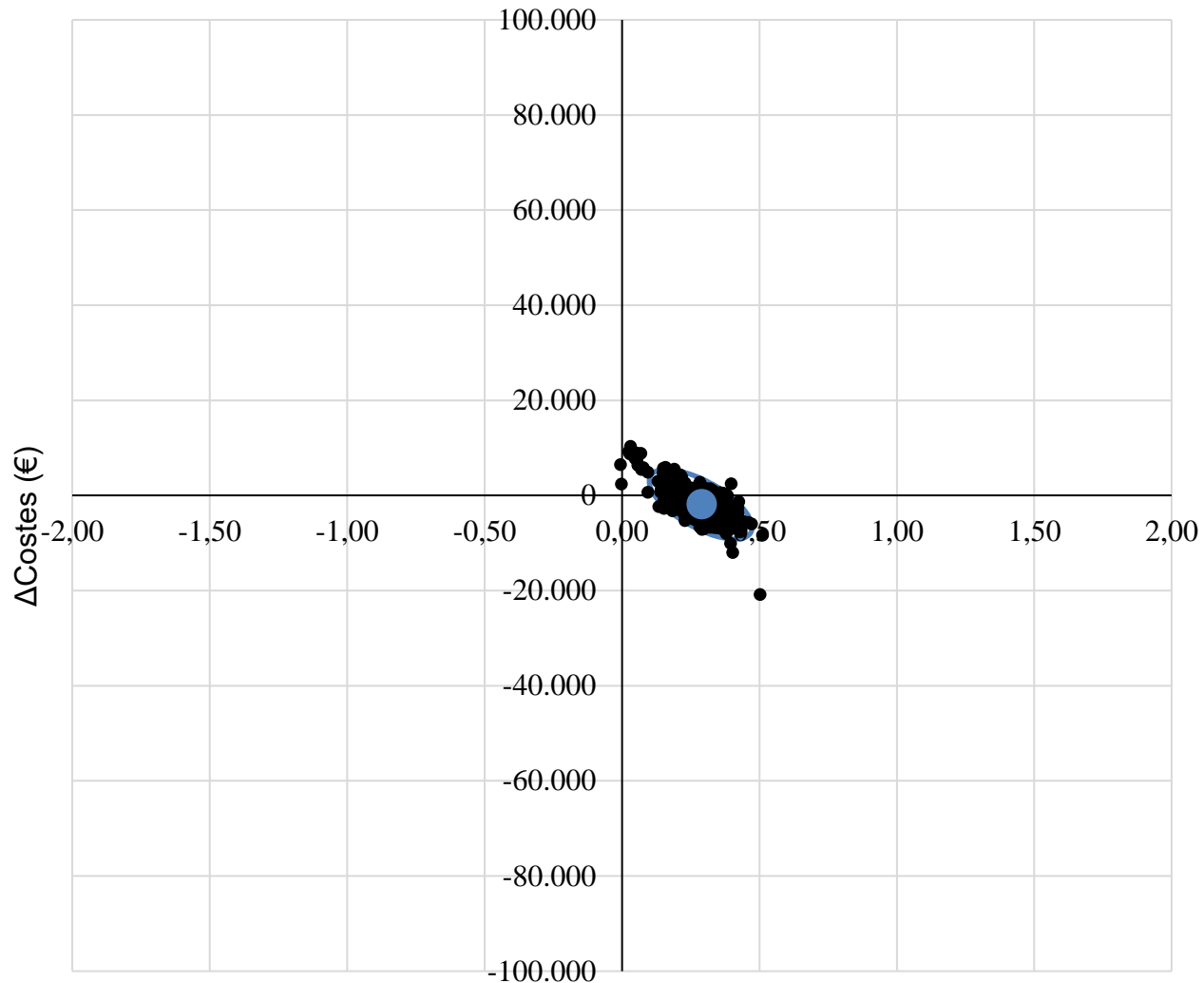


RESULTADOS (Base Case)

Costes	Canagliflozina + SoC	SoC	Dif.
<u>Tratamientos</u>			
Canagliflozina	4.591	--	4.591
SoC	3.632	3.490	143
<u>Resultados ERD</u>			
Estadio 1	0	0	0
Estadio 2	5.430	3.859	1.571
Estadio 3A	12.454	8.438	4.017
Estadio 3B	15.521	12.949	2.572
Estadio 4	6.751	12.473	-5.722
Estadio 5 pre-RRT	448	7.380	-6.932
Diálisis	15.968	19.655	-3.688
<u>Trasplante Renal</u>	449	2.720	-2.271
Subtotal ERD	57.020	67.473	-10.452
<u>Resultados CV</u>			
IAM	1.040	1.064	-24
Stroke	2.408	2.409	-1
Hospitalización Insuficiencia Cardíaca (HHF)	921	1.173	-251
Muerte CV	1.019	1.367	-348
<u>Acontecimientos Adversos (Incrementales por Cana)</u>			
Infecciones del tracto urinario	39	--	39
GMI Hombres	59	--	59
GMI Mujeres	32	--	32
Cetoacidosis Diabética	33	--	33
Amputaciones	91	--	91
<u>Costes Totales</u>	75.113	76.975	-1.862
Duración tratamiento (años)	6,79	0,00	6,79
Años de Vida	7,32	7,04	0,28
<u>Total AVACs</u>	3,81	3,53	0,29
<u>Fuentes de Desutilidades</u>			
ERD	-1,59	-1,66	0,07
CV	-0,34	-0,34	0,00
Acontecimientos Adversos	-0,01	0,00	-0,01
Supervivencia	--	--	0,22
RCEI por AVAC ganado			Dominante

RESULTADOS

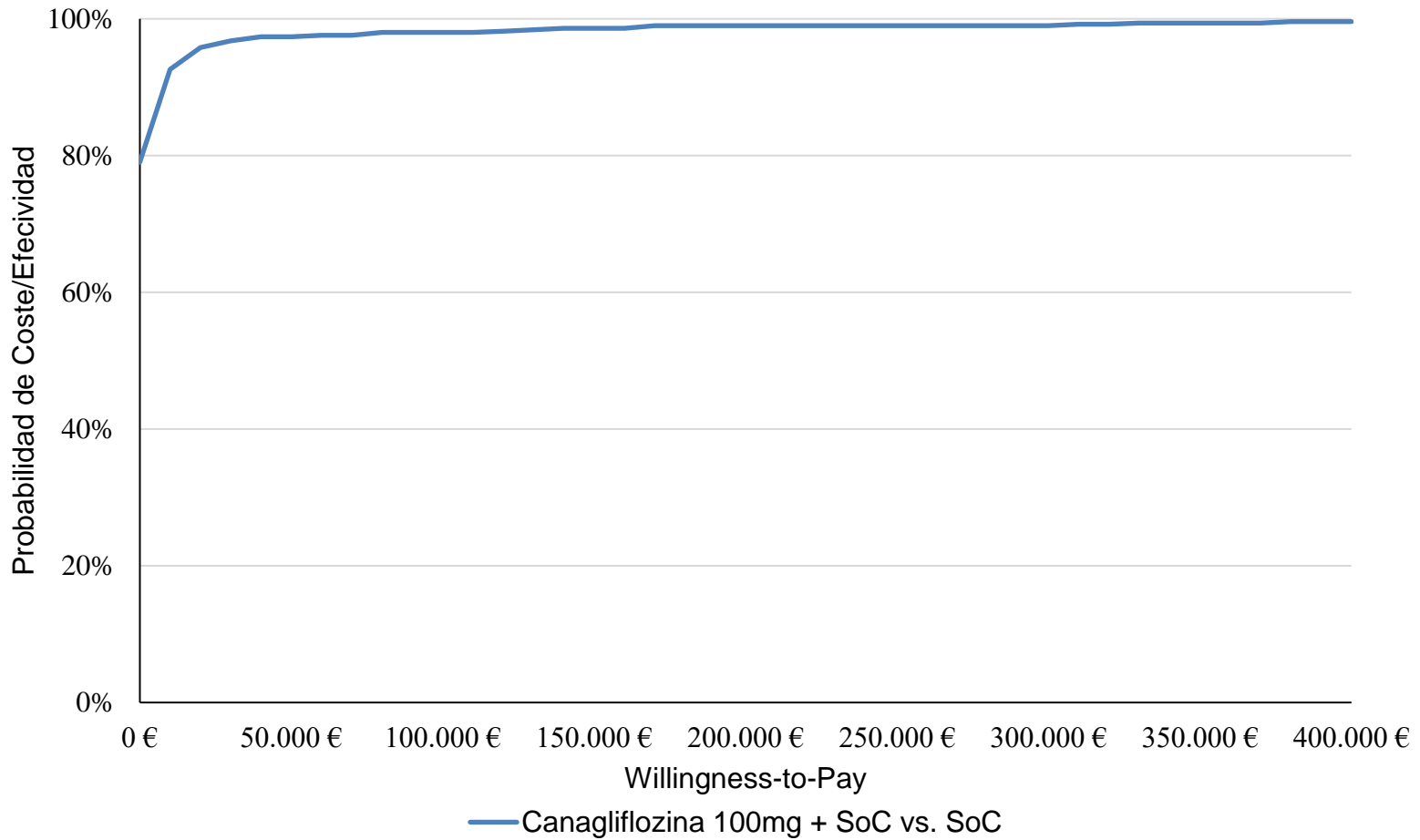
Plano Coste-Efectividad (10 años)



- Cohort Replication
- Mean
- 95%-Confidence Ellipse

RESULTADOS

Curva de Aceptabilidad (10 años)



RESULTADOS

Análisis de Sensibilidad (AS)

AS	Descripción	Costes Totales (€)			Total AVACs			ICER (€/AVAC)
		Cana 100 mg + SoC	SoC	Difference	Cana 100 mg + SoC	SoC	Difference	
BC	--	75.113	76.975	-1.862	3,81	3,53	0,29	Dominante
1	Horizonte temporal: 5 años	40.345	36.832	3.513	2,31	2,25	0,06	58.550
2	Horizonte temporal: 20 años	118.188	127.130	-8.942	5,38	4,44	0,93	Dominante
3	Horizonte temporal: 30 años	141.566	139.439	2.127	5,88	4,63	1,25	1.702
4	Horizonte temporal: 40 años	146.734	140.927	5.808	6,00	4,70	1,31	4.434
5	Tasa descuento: 0%	86.953	90.148	-3.195	4,36	4,00	0,35	Dominante
6	Tasa descuento: 5%	68.401	69.559	-1.157	3,51	3,26	0,25	Dominante
7	Fin tratamiento Canagliflozina tras 6 años	74.447	76.976	-2.529	3,77	3,53	0,24	Dominante
8	Sin efectos del tratamiento a partir de los 6 años en adelante	75.325	76.975	-1.650	3,80	3,53	0,27	Dominante
9	Sin umbral de TFGe para el inicio de la diálisis	74.870	76.005	-1.135	3,81	3,55	0,27	Dominante
10	Sin beneficios en la progresión de la TFGe ni del CAC por canagliflozina	86.626	77.476	9.149	3,67	3,52	0,15	60.993

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- La extrapolación de datos sin seguimientos prolongados de los ensayos clínicos a horizontes temporales más largos
- La interrupción prematura del ensayo CREDENCE ha limitado la aparición de determinados efectos a más largo plazo (ERT o ECV secundarios)
 - La aparición de efectos CV secundarios también está muy condicionada por los eventos primarios.
- Por diseño, el modelo solo se centra en resultados renales y CV, por lo que no se tienen resultados en relación a otros parámetros de un tratamiento para DM2 (control de la Hb glicosilada, retinopatía,...)
- La SoC analizada se ajustó a la utilizada en el ensayo CREDENCE
 - Escaso peso de determinados tratamientos orales para la DM2 (IDPP-IV)

CONCLUSIONES

- Canagliflozina 100mg añadida a la terapia estándar (SoC) se mostró como una alternativa DOMINANTE frente al SoC en pacientes con ERD
 - Mejores resultados clínicos
 - Ahorros en costes (especialmente los asociados a los ERT y a eventos CV).
- La mayoría de los AS mostraron que Canagliflozina 100mg + SoC es una alternativa coste-efectiva.
- Estos resultados se traducirían en ahorros netos para el SNS español

Gracias por su atención

Juanmanuel.collar@mundipharma.es