

Rekomendacja nr 7/2022

z dnia 11 stycznia 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA na zaproponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

Przeprowadzona analiza kliniczna dostarcza dowód w postaci badania z randomizacją, oceniający skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo empagliflozyny (EMPA) dodanej do leczenia standardowego (SoC) u dorosłych chorych, z przewlekłą, objawową niewydolnością serca (NYHA II-IV) ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (LVEF \leq 40%; HFrEF). W badaniu odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej w grupie chorych stosujących EMPA+SoC w porównaniu do grupy PLC+SoC (HR=0,75 [95% CI: 0,65; 0,86]; p<0,001). Określenie skuteczności leczenia zostało przedstawione przy uwzględnieniu złożonego punktu końcowego. Rozpatrując te punkty końcowe oddzielnie, znamienne różnice wykazano wyłącznie w przypadku oceny częstości hospitalizacji, nie wykazano ich natomiast w zakresie częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Uwzględniono oszacowania w analizie ekonomicznej wskazujące, że stosowanie empagliflozyny względem komparatora (SoC) jest [redacted]

[redacted] Jednakże, po analizie założeń przyjętych w modelu ekonomicznym należy wskazać, że istnieją zastrzeżenia, które wpływają na niepewność wyników, w tym m. in. przyjęcie arbitralnych założeń dotyczących utrzymywania się efektu leczenia, uwzględnienie wyniku dotyczącego zgonu pomimo braku różnicy istotnej statystycznie). Należy również zauważyć, że mediana okresu obserwacji w analizowanym badaniu wyniosła 16 miesięcy, jest to zatem stosunkowo krótki czas dla oceny terapii stosowanej przewlekle.

Wzięto pod uwagę, że wyniki analizy wpływu na budżet wskazują [redacted]

[REDAKCYJNE]

Wobec stanowiska Rady Przejrzystości oraz ze względu na istotności problemu zdrowotnego i możliwe korzyści wynikające z niższego ryzyka hospitalizacji, Prezes Agencji uznaje za zasadne ewentualne finansowanie ze środków publicznych empagliflozyny we wskazanym wskazaniu pod warunkiem [REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE]

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Jardiance (empagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909991138509, cena zbytu netto: [REDAKCYJNE]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: [REDAKCYJNE], lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, [REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE]

Problem zdrowotny

Niewydolność serca to stan, w którym w wyniku zaburzenia czynności serca dochodzi do zmniejszenia pojemności minutowej (rzutu) serca w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek ustroju bądź właściwa pojemność minutowa jest utrzymywana dzięki podwyższeniu ciśnienia napętniania, co powoduje objawy kliniczne, a szczególnie ograniczenie tolerancji wysiłku i nadmierne zatrzymywanie w organizmie sodu i wody.

W ciągu roku umiera 50% chorych w IV klasie New York Heart Association (NYHA). Śmiertelność w całej populacji chorych z przewlekłą niewydolnością serca (niezależnie od etiologii) wynosi ~10% rocznie. W badaniu ESC-HF 12-miesięcznie ryzyko zgonu chorych leczonych ambulatoryjnie i chorych hospitalizowanych wynosiło odpowiednio 7% i 17%. W ciągu 5 lat umiera ~60% mężczyzn i ~40% kobiet. Mediana czasu i przeżycia od wystąpienia objawów klinicznych wynosi 6 lat.

U pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF – ang. heart failure with reduced ejection fraction) roczną śmiertelność szacuje się na 10-15%.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii wskazano: optymalne leczenie standardowe (ang. Standard of Care, SoC) ± placebo.

Zgodnie z europejskimi wytycznymi ESC-HFA z 2021 roku wśród pacjentów z HFrEF rekomenduje się zastosowanie optymalnego leczenia składającego się z inhibitora konwertazy angiotensyny/ inhibitor receptora angiotensyny-neprylizyny (ACE-I/ARNI), beta-blokera i antagonisty receptora mineralokortykoidowego (MRA). Zaleca się również dodanie do tego schematu dapagliflozyny lub empagliflozyny. Dodatkowo, w poszczególnych przypadkach klinicznych wytyczne zalecają stosowanie substancji takich jak: diuretyki pętlowe, ARB, iwabradyna, werycyguat i digoksyna.

Opis wnioskowanego świadczenia

Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Jardiance jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów:

- z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 (...);
- w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową.

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 przeglądu systematycznego włączono wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne III fazy - EMPEROR-Reduced (11 publikacji) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo empagliflozyny (EMPA) stosowanej w dawce 10 mg raz na dobę, dodanej do dotychczas stosowanego, optymalnego leczenia standardowego (SoC), w porównaniu do SoC z placebo, u dorosłych chorych (wiek > 18 r.ż.), z przewlekłą, objawową niewydolnością serca (NYHA II-IV) ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (LVEF ≤ 40%; HFrEF).

Dodatkowo do analizy włączono 7 przeglądów systematycznych dotyczących inhibitorów SGLT2 ogółem/dotyczących stosowania empagliflozyny w szerszej niż oceniana populacji (Aimo 2020, Lu 2021, Pan 2021, Patoulis 2020, Singh 2021, Teo 2021, Starr 2021).

Oceniano następujący pierwszorzędowy punkt końcowy:

- hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HF) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (ang. cardiovascular, CV) – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia kwalifikowanego zgonu z przyczyny CV lub kwalifikowanej hospitalizacji z powodu HF.

Analizowano jakość życia i nasilenie objawów choroby przy użyciu kwestionariusza KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire). Uwzględniono trzy następujące wskaźniki wyliczane na podstawie odpowiedzi udzielanych przez pacjentów w kwestionariuszu: wynik kliniczny (ang. Clinical Summary Score; KCCQ-CSS), całkowity wynik w skalach objawów (ang. Total Symptom Score; KCCQ-TSS) oraz wynik całkowity (ang. Overall Summary Score; KCCQ-OSS). Na wskaźnik KCCQ-CSS składają się wyniki w skalach dotyczących ograniczeń funkcjonowania fizycznego, KCCQ-TSS służy ocenie częstości i nasilenia objawów, a KCCQ-OSS obejmuje CSS, TSS, jakość życia i funkcjonowanie społeczne. Wyniki oceny są wyrażane w zakresie od 0 do 100 punktów, gdzie wyższa liczba punktów oznacza lepszy stan zdrowia.

Ocenę wiarygodności badania EMPEROR-Reduced przeprowadzono za pomocą narzędzia oceny ryzyka błędu systematycznego Cochrane Collaboration. W każdej z analizowanych domen ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie.

Skuteczność

EMPEROR-Reduced, I-rzędowy punkt końcowy

Odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej w grupie EMPA+SoC w porównaniu do grupy PLC+SoC (19,4% vs 24,7%; HR=0,75 [95% CI: 0,65; 0,86]; p<0,001, NNT = 19 [95% CI: 13; 37]).

Wyniki dla składowych złożonego I-rzędowego punktu końcowego:

- leczenie empagliflozyną powodowało redukcję hospitalizacji z powodu niewydolności serca – redukcja ryzyka o 31% względem PLC+SoC; 13,2% vs 18,3%; HR=0,69 (95% CI: 0,59; 0,81).
- leczenie empagliflozyną nie powodowało redukcji ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie EMPA+SoC vs PLC+SoC (różnica nie była statystycznie istotna); 10,0% vs 10,8%; HR=0,92 (95% CI: 0,75; 1,12).

EMPEROR-Reduced, jakość życia

Wykazano znamienne większą szansę wystąpienia istotnej klinicznie poprawy (≥ 5 pkt), po 12 miesiącach, u pacjentów w grupie EMPA+SoC względem PLC+SoC w wynikach wg:

- KCCQ-CSS, OR = 1,22 [95% CI: 1,05; 1,41];
- KCCQ-TSS, OR = 1,17 [95% CI: 1,01; 1,36];
- KCCQ-OSS, OR = 1,16 [95% CI: 1,01; 1,35].

Bezpieczeństwo

EMPEROR-Reduced

Nie wykazano znamienych różnic pomiędzy EMPA+SoC względem PLC+SoC w zakresie ryzyka wystąpienia: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego (częstość występowania odpowiednio 76,2% vs 78,5%), jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia (17,3% vs 17,6%).

Poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi, które występowały ze znamienne większą częstością w grupie EMPA+SoC niż w grupie PLC+SoC były zakażenia narządów płciowych (RR=2,58; [96%CI: 1,33; 5,01]; p=0,0050).

Nie wykazano znamienych różnic pomiędzy EMPA+SoC względem PLC+SoC w zakresie: zdarzeń prowadzących do amputacji kończyny dolnej, powikłanych zakażeń dróg moczowych, hipokaliemii, powikłanego zakażenia narządów płciowych, epizodów hiperglikemii/hipoglikemii u pacjentów bez cukrzycy typu 2, zakażeń dróg moczowych, hipotensji, zmniejszenia objętości płynów, złamania kości,

objawowej hipotensji, hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek. Kwasica ketonowa nie wystąpiła u żadnego pacjenta.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Jardiance do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należą:

- zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci: hipoglikemia (przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną, oraz
- zaburzenia naczyniowe w postaci: zmniejszenie objętości płynów.

W ChPL Jardiance wskazano, że do badania EMPEROR-Reduced włączono 3 730 pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową, którzy otrzymywali leczenie 10 mg empagliflozyny lub placebo. U około połowy pacjentów występowała cukrzyca typu 2. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym było zmniejszenie objętości płynów (10 mg empagliflozyny: 10,6%; placebo: 9,9%). Ciężką hipoglikemię (zdarzenia wymagające interwencji) obserwowano wyłącznie u pacjentów z cukrzycą. Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny był zasadniczo spójny w badanych wskazaniach. W badaniu niewydolności serca EMPEROR-Reduced nie zidentyfikowano żadnych nowych działań niepożądanych.

Uwzględniono ponadto dane pochodzące z EMA, FDA 2020, baz ADRReports i VigiBase (WHO).

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO można określić jako spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie włączonych badań. Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia metabolizmu i odżywiania (w tym kwasica ketonowa), badania diagnostyczne, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

EMA potwierdziła zalecenie dotyczące minimalizacji ryzyka cukrzycowej kwasicy ketonowej u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2.

Ograniczenia

Analizę kliniczną oparto na jednym badaniu klinicznym EMPEROR-Reduced, nie odnaleziono natomiast badań skuteczności praktycznej dla ocenianej technologii. Ponadto mediana okresu obserwacji w analizowanym badaniu wyniosła 16 miesięcy, taki okres można uznać za stosunkowo krótki w odniesieniu do leczenia, które jest terapią przewlekłą.

Należy również podkreślić, że pierwszorzędowy punkt końcowy włączonego do oceny badania z definicji obejmował: zgon CV lub hospitalizację z powodu HF, tym samym nie uwzględniał zdarzeń zaostrzenia HF leczonych ambulatoryjnie. Praktyka ta nie jest w pełni dostosowana do charakterystyki praktyki klinicznej w krajach europejskich (zgodnie z informacją przedstawioną w analizie wnioskodawcy - w krajach europejskich częściej niż w Azji czy Ameryce Łacińskiej zaostrzenia HF były leczone w warunkach ambulatoryjnych).

Badanie skuteczności leczenia zostało przeprowadzone na podstawie oceny złożonego punktu końcowego, ale rozpatrując te punkty końcowe oddzielnie, znamienne różnice wykazano wyłącznie w przypadku oceny częstości hospitalizacji, nie wykazano natomiast różnicy IS w odniesieniu do częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentów w klasie od II do IV wg NYHA, natomiast zgodnie z charakterystyką badania pacjenci z objawami niewydolności serca w klasie IV, w badaniu w grupie interwencyjnej, stanowili tylko 0,5%, stąd wnioskowanie dla tej grupy chorych można uznać za ograniczone.

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.

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 166 758 PLN/QALY (3 x 55 586 PLN).

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.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. NFZ i pacjenta.

Porównano produkt leczniczy Jardiance (empagliflozyna, EMPA) podawany w połączeniu ze stosowaniem optymalnego leczenia standardowego (ang. Standard of Care, SoC) ze stosowaniem SoC u dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

W analizie uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszty leków (w tym EMPA i SoC);
- koszty diagnostyki oraz monitorowania leczenia;
- koszty hospitalizacji związanych z niewydolnością serca;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z analizą podstawową stosowanie EMPA+SoC w miejsce leczenia SoC u pacjentów z HFrEF

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) wyniósł odpowiednio:

[Redacted content]

[redacted]
[redacted]
Oszacowane wartości ICUR [redacted], o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN), wynosi [redacted]

Wynika to z faktu, że wskaźnik kosztów-efektywności znajduje się poniżej progu opłacalności. Należy jednak mieć na względzie, że z przedstawionym oszacowaniem związane są zastrzeżenia metodyczne.

Wyniki analizy probabilistycznej wykazały, że prawdopodobieństwo opłacalności terapii EMPA+SoC w porównaniu z SoC, [redacted]

Ograniczenia

Do głównych ograniczeń przeprowadzonej analizy zalicza się przyjęcie arbitralnych założeń dotyczących m.in. utrzymywania się efektu terapeutycznego, tempa progresji niewydolności serca czy częstości istotnych klinicznie zdarzeń, jak hospitalizacje lub działania niepożądane.

Parametry kliniczne uzyskane w badaniu, na których oparto analizę ekonomiczną, modelowano poza horyzont badania, co wiąże się niepewnością uwzględnionych efektów. W modelu ekonomicznym uwzględniono ponadto różnice w śmiertelności pomiędzy grupami, pomimo braku wykazanej istotności statystycznej dla tego punktu końcowego.

Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzono obliczenia własne uwzględniające odpowiednie koszty substancji składających się na optymalną terapię w leczeniu niewydolności serca. Uzyskane wyniki były zbliżone do oszacowań przygotowanych przez wnioskodawcę.

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 2021 r., poz. 523 z późn. zm.);

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.

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości schematu EMPA+SoC nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (SoC) w opinii Agencji 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.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w czteroletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej – NFZ i świadczeniobiorcy.

W scenariuszu istniejącym założono, że zostanie utrzymany status refundacyjny wszystkich leków stosowanych w ramach leczenia HFrEF, w szczególności dotyczy to braku refundacji empagliflozyny (Jardiance), dapagliflozyny (Forxiga) oraz leków z grupy ARNi (Entresto) w ocenianym wskazaniu.

Uwzględniono koszty leków (w tym Jardiance, SoC), diagnostyki i monitorowania, hospitalizacji, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz zgonów z powodów sercowo-naczyniowych.

Wnioskodawca następująco oszacował populację pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym:

[Redacted]

Z perspektywy płatnika publicznego, [Redacted]

[Redacted]

Wyniki analizy wrażliwości były spójne co do kierunku wnioskowania z wynikami analizy podstawowej.

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy wpływu na budżet wynikają z niepewności oszacowań udziałów w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów.

Do oszacowania udziałów w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów w scenariuszu nowym wykorzystano średnią z prognoz przedstawionych przez [Redacted]

W scenariuszu podstawowym prognozowaną

Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzono obliczenia własne uwzględniające odpowiednie koszty substancji składających się na optymalną terapię w leczeniu niewydolności serca. Uzyskane wyniki były zbliżone do oszacowań przygotowanych przez wnioskodawcę.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

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.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Uwzględniono dwie rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania wydane przez:

- European Society of Cardiology-Heart Failure Association (ESC-HFA 2021);
- American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA 2021).

W odnalezionych wytycznych europejskich leczenie niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory opiera się na zastosowaniu: ACE-I/ARNI, beta-blokera, MRA, dapagliflozyny/empagliflozyny, diuretyka pętlowego. W rekomendacjach zaznaczono, że zaleca się stosowanie inhibitorów SGLT2 (dapagliflozyny lub empagliflozyny) jako terapię dodaną do ACE-I/ARNI, leku beta-adrenolitycznego oraz MRA. W przypadku niepowodzenia terapii opartej na powyższych lekach, zaleca się leczenie z zastosowaniem: antagonisty receptora angiotensyny II, iwabradyny, stymulatora rozpuszczalnej cyklicznej guanylowej (Vericiguat), hydralazyny i diazotanu izosorbidu oraz digoksyny.

W wytycznych amerykańskich podstawą leczenia HFrEF jest ARNI/ACE-I/ARB z beta-adrenolitykiem i lekiem moczopędnym (w razie konieczności), a w przypadku niepowodzenia terapii I rzutu, można dodać: antagonistę aldosteronu, inhibitory SGLT2, lek diuretyczny, hydralazynę + diazotan izosorbidu lub iwabradynę, po spełnieniu kryteriów i braku przeciwwskazań do stosowania poszczególnych leków.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje (SMC 2021 i ZIN 2021) dotyczące zastosowania empagliflozyny u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową. W rekomendacji SMC 2021 wskazuje się, że empagliflozyna stanowi dodatkową opcję leczenia. W rekomendacji ZIN 2021 wskazuje się, że empagliflozyna ma taką samą wartość jak pozytywnie oceniona w danym wskazaniu dapagliflozyna.

W opracowaniu IQWIG z 2021 roku określono, iż istnieją podstawy wskazujące na niewymierną dodatkową korzyść ze stosowania empagliflozyny w porównaniu ze zoptymalizowaną terapią standardową jako odpowiednią terapią porównawczą u pacjentów z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

Dodatkowo na stronie AWMSG odnaleziono informację, że produkt leczniczy Jardiance spełnił kryteria wykluczenia ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE. Na stronie NICE wskazano, iż trwa proces oceny empagliflozyny w leczeniu przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (spodziewana data publikacji rekomendacji to: 02.02.2022 r.).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, lek Jardiance (empagliflozyna) jest finansowany w [REDAKTOWANE] UE i EFTA (na 31 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.10.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.3239.2021.2.JKR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA 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 2021 r., poz. 523 z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2022 z dnia 10 stycznia 2021 roku w sprawie oceny leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2022 z dnia 10 stycznia 2022 roku w sprawie oceny leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA
2. Raport nr OT.4230.21.2021 Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA