



Rekomendacja nr 44/2023

z dnia 18 kwietnia 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Jardiance (empagliflozinum), tabl. powl., 10 mg, 28 szt.,
GTIN: 05909991138509, we wskazaniu: przewlekła niewydolność
serca u dorosłych pacjentów z zachowaną lub łagodnie obniżoną
frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >40%)
oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA,
u których poziom NT-proBNP >300 pg/ml oraz potwierdzono
w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca
(powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory)

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powl., 10 mg, 28 szt., kod GTIN: 05909991138509 i finansowanie w istniejącej grupie limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny”, we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, u których poziom NT-proBNP >300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka lub przerost lewej komory) i wydawanie leku w aptece na receptę z poziomem odpłatności 30%, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego maksymalny poziom wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego oraz pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie rekomendacji

Pod uwagę wzięto wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenionej na podstawie wyników 1 RCT – EMPEROR-Preserved.

W obadaniu nie odnotowano IS wpływu Jardiance względem PLC w odniesieniu do:

- zgonu z jakiegokolwiek przyczyny

- zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej
- hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny
- hospitalizacji z przyczyny sercowo-naczyniowej.

Odnotowano różnice IS względem PLC w odniesieniu do

- hospitalizacji z przyczyny niewydolności serca
- oceny nasilenia objawów przy użyciu kwestionariusza KCCQ-CSS w 52 tygodniowym okresie RB = 1,09 NNT = 24.

Ocena bezpieczeństwa wskazuje na trzykrotnie wyższe ryzyko wystąpienia zakażenia narządów płciowych w ramieniu EMPA+SoC w porównaniu do PLC+SoC, odpowiednio 2,2% i 0,7%. Wśród innych zdarzeń niepożądanych występujących częściej w ramieniu interwencji względem komparatora występują zakażenie dróg moczowych, niedociśnienie i niedociśnienie objawowe.

Należy zwrócić uwagę, że populacja osób LVEF >40% z ww. poziomem pro-BNP >300 pg/ml stanowiła 100% w badaniu klinicznym. Ok. 1/3 badanych stanowiły osoby z LVEF >60%, 1/3 – osoby z LVEF między 50 a 60%.

Pod uwagę wzięto także wyniki analizy ekonomicznej. Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że z perspektywy NFZ stosowanie terapii skojarzonej EMPA+SoC w miejsce SoC jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania EMPA+SoC vs SoC wyniósł 52 011 PLN/QALY bez RSS oraz [redacted] z RSS. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie z RSS wskazują na prawdopodobieństwo opłacalności terapii EMPA+SoC w porównaniu z SoC na poziomie [redacted] %.

Rozważono także wynik analizy wpływ na budżet płatnika publicznego. Objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej z perspektywy NFZ i z uwzględnieniem RSS wg wnioskodawcy byłoby związane z dodatkowymi kosztami w wysokości około [redacted] roku refundacji.

Rada Przejrzystości w swoim stanowisku wskazuje na ryzyko większego obciążenia budżetu płatnika publicznego niż prognozowana w związku ze znacznym niedoszacowaniem liczebności populacji korzystającej z ocenianej technologii.

Rekomendacje kliniczne w większości nie zawierają zalecenia stosowania leków z grupy inhibitorów SGLT2 (flozyn) w analizowanym wskazaniu. Wyjątkiem są wytyczne amerykańskie (AHA-ACC-HFSA 2022). W rekomendacjach refundacyjnych wskazuje się na obecność korzyści ze stosowania EMPA w skojarzeniu z SoC, jednak jednocześnie podkreśla się ich niewielki wpływ. Wskazuje się na konieczność obniżenia kosztu stosowania empagliflozyny tak, aby stosowanie leku nie było droższe niż stosowanie dapagliflozyny.

Wobec powyższego, ewentualna refundacja jest zasadna pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka i zabezpieczenia całkowitego wpływu na budżet płatnika.

Przedmiot wniosku

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

- Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., kod GTIN: 05909991138509, proponowana cena zbytu netto [REDACTED].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – [REDACTED], lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, finansowany w istniejącej grupie limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny”. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

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 napełniania, co powoduje m.in. ograniczenie tolerancji wysiłku, nadmierne zatrzymywanie w organizmie sodu i wody. Przewlekłą niewydolność serca w zależności od przebiegu określa się ją jako stabilną, pogarszającą się lub niewyrównaną.

W wytycznych ESC 2016 wyróżnia się grupę chorych z niewydolnością serca z umiarkowanie zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFmrEF, ang. *heart failure with mid range ejection fraction*).

W ciągu roku umiera 50% chorych w IV klasie NYHA (ang. *New York Heart Association*). Śmiertelność w całej populacji chorych z przewlekłą niewydolnością serca wynosi 10% rocznie.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z europejskimi wytycznymi ESC-HFA z 2021 roku rekomendowane u pacjentów z HFmrEF są grupy leków takie jak diuretyki, beta blokery, ARNI, ACEI/ARB i MRA (ESC-HFA 2021, AHA-ACC-HFSA 2022).

Wnioskodawca jako technologię medyczną alternatywną do ocenianej wskazał stosowaną w leczeniu przewlekłej niewydolności serca terapię standardową (SoC, ang. *standard of care*). W SoC stosuje się leki z następujących grup: ACEi (inhibitory konwertazy angiotensyny), BB (beta-blokery), ARB (antagoniści receptora angiotensyny II), MRA (blokery receptora aldosteronowego), iwabradyna oraz ARNi (antagoniści receptora angiotensyny II i inhibitory neprylizyny).

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych oraz dostępność technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych, wskazane technologie alternatywne należy uznać za zasadne.

Opis ocenianego świadczenia

Empagliflozyna jest inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), czyli głównego transportera odpowiedzialnego za wchłanianie glukozy z jelita. SGLT2 ulega dużej ekspresji w nerkach. Hamowanie SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią powoduje wydalanie nadmiaru glukozy z moczem. Glukozuria obserwowana podczas leczenia empagliflozyną wiąże się z diurezą, co przyczynia się do zmniejszenia ciśnienia krwi.

Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania m.in. w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca u osób dorosłych. Wskazanie wnioskowane zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych.

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.

Celem analizy była ocena empagliflozyny jako terapii dodanej do SoC (EMPA+SoC) w porównaniu ze stosowaniem samego SoC w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II–IV NYHA, u których poziom NT-proBNP wynosi >300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory).

Do analizy włączono jedno badanie pierwotne, podwójnie zaślepię, z randomizacją (RCT) EMPEROR-Preserved. Porównywano w nim stosowanie EMPA względem placebo + SoC (PLC+SoC). W ramieniu interwencji było 2 997 pacjentów, zaś w ramieniu komparatora 2 991 pacjentów. Mediana okresu obserwacji wyniosła 26,2 miesiąca. Oceniano wystąpieniem.in. zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej, hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Ogólne ryzyko błędu systematycznego przy użyciu narzędzia Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2) oszacowano na niskie. Wiarygodność badania EMPEROR-Preserved oceniono na 5 w skali Jadad, co oznacza „najwyższą jakość”.

Skuteczność

Zgon niezależnie od przyczyny

Dla ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny nie przedstawiono wyników.

Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej

Różnica pomiędzy prawdopodobieństwem zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej w ramieniu EMPA+SoC względem PLC+SoC nie była istotna statystycznie.

Hospitalizacja niezależnie od przyczyny

Różnica pomiędzy prawdopodobieństwem wystąpienia co najmniej jednej hospitalizacji niezależnie od przyczyny (tj. wystąpienie pierwszej hospitalizacji ogółem) w ramieniu EMPA+SoC względem PLC+SoC nie była istotna statystycznie. W ramieniu EMPA+SoC hospitalizowano co najmniej raz 42,4% pacjentów (1 271 z 2 997), zaś w ramieniu PLC+SoC 44,8% (1 340 z 2 991).

Różnica pomiędzy liczbami wszystkich hospitalizacji niezależnie od przyczyny również nie była istotna statystycznie.

Hospitalizacja z przyczyny sercowo-naczyniowej (CV)

Różnica pomiędzy prawdopodobieństwem wystąpienia co najmniej jednej hospitalizacji z przyczyny sercowo-naczyniowej w ramieniu EMPA+SoC względem PLC+SoC była istotna statystycznie. W ramieniu EMPA+SoC hospitalizowano co najmniej raz 22,3% pacjentów (669 z 2 997), zaś w ramieniu PLC+SoC 25,6% (765 z 2 991). Iloraz ryzyka wyniósł RR 0,87 (95%CI: 0,80–0,96; p = 0,0032), zaś NNT 31 osób (95%CI: 19–92).

Różnica pomiędzy liczbami wszystkich hospitalizacji z przyczyny CV nie była istotna statystycznie.

Hospitalizacja z przyczyny niewydolności serca (HF)

Różnica pomiędzy prawdopodobieństwem wystąpienia co najmniej jednej hospitalizacji z powodu niewydolności serca w ramieniu EMPA+SoC względem PLC+SoC była istotna statystycznie. W ramieniu interwencji hospitalizowanych było 259 z 2 997 pacjentów (8,6%), zaś w ramieniu komparatora 352 z 2 991 pacjentów (11,8%). Iloraz ryzyka wyniósł RR 0,73 (95%CI: 0,63–0,86; p = 0,0001), zaś NNT 32 osoby (95%CI: 22–63).

Zmniejszenie nasilenia objawów niewydolności serca w klasie NYHA

Pacjenci w ramieniu EMPA+SoC względem PLC+SoC mieli 20%–50% większą szansę uzyskania podczas wizyty niższej oceny w klasie NYHA. Różnicę istotną statystyczną na korzyść interwencji zaobserwowano od drugiej wizyty w 12 tyg. do ostatniej wizyty w 148 tyg.

Ocena nasilenia objawów

Ocenę nasilenia objawów choroby wykonano przy użyciu kwestionariusza KCCQ (ang. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*).

Prawdopodobieństwo wystąpienia klinicznie istotnej poprawy wyniku KCCQ-CSS, KCCQ-TSS i KCCQ-OSS w 52 tygodniowym okresie obserwacji było IS wyższe u pacjentów w grupie EMPA+SoC o odpowiednio, 9% RB = 1,09 NNT = 24 9% RB = 1,09 NNT = 22 i 8% RB = 1,08 NNT = 27 w porównaniu z pacjentami w grupie placebo+SoC.

Pozostałe przedstawione wyniki wskazują ponadto, że dodanie EMPA do SoC zwiększa także szansę uzyskania poprawy wskaźników KCCQ o ≥ 10 i ≥ 15 punktów, czyli o dwukrotność i 3-krotność wartości stanowiącej minimalną różnicę istotną klinicznie.

Szansa wystąpienia istotnej klinicznie poprawy wyniku w KCCQ-CSS (≥ 5 pkt) po 52 tygodniach była istotnie statystycznie większa u pacjentów w grupie EMPA+SoC względem PLC+SoC (OR = 1,19 [95% CI: 1,07; 1,33]), podobnie było w przypadku KCCQ-TSS (OR = 1,20 [95% CI: 1,07; 1,33]) oraz KCCQ-OSS (OR = 1,16 [95% CI: 1,04; 1,29]).

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 85,9% pacjentów w ramieniu EMPA+SoC (2 574 z 2 996 pacjentów) oraz u 86,5% pacjentów w ramieniu PLC+SoC (2 585 z 2 989 pacjentów). Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 47,9% pacjentów w ramieniu EMPA+SoC (1 436 z 2 996 pacjentów) oraz u 51,6% pacjentów w ramieniu PLC+SoC (1 543 z 2 989 pacjentów). Iloraz ryzyka wyniósł RR 0,93 (95%CI: 0,88–0,98; p = 0,0043). Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 19,1% pacjentów w ramieniu EMPA+SoC (571 z 2 996 pacjentów) oraz u 18,4% pacjentów w ramieniu PLC+SoC (551 z 2 989 pacjentów). Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Część z obserwowanych zdarzeń niepożądanych występowała istotnie statystycznie częściej w ramieniu EMPA+SoC względem PLC+SoC. Były to: niedociśnienie (RR 1,21; 95%CI: 1,03–1,41; p = 0,0189), objawowe niedociśnienie (RR 1,26; 95%CI: 1,03–1,54; p = 0,0263), zakażenie dróg moczowych (RR 1,22; 95%CI: 1,04–1,43; p = 0,0163), zakażenie narządów płciowych (RR 3,04; 95%CI: 1,88–4,90; p < 0,0001). Zakażenie narządów płciowych wystąpiło u 2,2% pacjentów w ramieniu EMPA+SoC (67 z 2 996) i 0,7% w ramieniu PLC+SoC (22 z 2 989).

Część z obserwowanych zdarzeń niepożądanych występowała istotnie statystycznie rzadziej w ramieniu EMPA+SoC względem PLC+SoC. Były to: uszkodzenia wątroby (RR 0,74; 95%CI: 0,58–0,94; p = 0,0124) oraz hiperkaliemia zgłaszana przez badacza lub rozpoczęcie terapii nowym lekiem wiążącym potas (RR 0,83; 95%CI: 0,69–0,99; p = 0,0433).

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W komunikatach URPL wskazuje się na występowanie ciężkich, w tym zagrażających życiu, przypadków kwasicy ketonowej, których objawy miały nietypowy charakter. Komunikat URPL 2019 wskazuje na ryzyko wystąpienia zgorzeli Fourniera (martwiczego zapalenia powięzi krocza), rzadkiej, ciężkiej i potencjalnie zagrażającej życiu infekcji, u chorych stosujących inhibitory SGLT2.

Dokument EMA, dotyczący planu zarządzania ryzykiem leku Jardiance, jako ważne zidentyfikowane ryzyka związane z przyjmowaniem preparatu, wymienia: hipoglikemię (która może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób), w sytuacji, w której lek jest przyjmowany z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną, oraz zmniejszona ilość płynów w organizmie, gdy preparat stosowany jest w leczeniu niewydolności serca.

Na stronie FDA odnaleziono dokument, który wskazuje najczęstsze (występujące u co najmniej 5% chorych) działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Jardiance: zakażenia dróg moczowych i u kobiet grzybiczych zakażeń narządów płciowych. W dokumencie zawarto także ostrzeżenia dotyczące ryzyka wystąpienia kwasicy ketonowej, zmniejszenia objętości płynów, urosepsy i odmiedniczkowego zapalenia nerek, hipoglikemii, zgorzeli Fourniera, grzybiczych zakażeń narządów płciowych oraz reakcji nadwrażliwości (FDA 2022a).

Ograniczenia

Ograniczenia zostały opisane w analizie weryfikacyjnej OT.4230.16.2022.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Polega na

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, ang. life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, ang. 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 175 926 PLN/QALY (3 × 58 642 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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była „ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych w warunkach polskich produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, u których poziom NT-proBNP wynosi > 300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory).”

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*). Porównywano EMPA+SoC względem SoC. W SoC stosowane mogą być leki należące do grup: inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi), beta-blokery, antagoniści receptora angiotensyny II (ARB), antagoniści receptora mialokortykoidowego (MRA), iwabradyna oraz antagoniści receptorów angiotensyny II i inhibitorów neprylizyny. W analizie uwzględniono jedynie te grupy leków stosowanych w SoC, które zawierają co najmniej jeden produkt objęty refundacją.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent). Przyjęto horyzont czasowy 28 lat, który przyjęto za dożywotni. Dane do modelu pochodziły z badania EMPEROR-Preserved. Uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty leków; koszty diagnostyki i monitorowania leczenia; koszty hospitalizacji związane z niewydolnością serca; koszt zgonu związanego z przyczynami sercowo-naczyniowymi; koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, z perspektywy NFZ stosowanie terapii skojarzonej EMPA+SoC w miejsce SoC jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania EMPA+SoC vs SoC wyniósł 52 011 PLN/QALY bez RSS oraz [redacted] z RSS. Wartość ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, [redacted].

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, z perspektywy wspólnej, stosowanie terapii skojarzonej EMPA+SoC w miejsce SoC jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania EMPA+SoC vs SoC wyniósł 78 205 PLN/QALY bez RSS oraz [redacted] z RSS. Wartość ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, [redacted].

Z perspektywy NFZ [redacted]

Z perspektywy wspólnej przy wartości ICUR oszacowanej przez wnioskodawcę w analizie podstawowej, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi: 315,80 PLN bez RSS oraz [redacted] z RSS. Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości. Największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miały alternatywne wartości dotyczące wpływu EMPA na śmiertelność ogólną zarówno dla wariantu minimalnego, jak i maksymalnego, odpowiednio o [redacted]% oraz [redacted]% w perspektywie NFZ oraz o [redacted]% i [redacted]% w perspektywie wspólnej.

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości oszacowano, iż prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej wyznaczonej przez obowiązujący próg opłacalności wynosi bez RSS: z perspektywy NFZ [redacted]%, z perspektywy wspólnej [redacted]%; zaś z RSS: z perspektywy NFZ [redacted]%, z perspektywy wspólnej [redacted]%.

Wnioskodawca przeprowadził wielokierunkową analizę wrażliwości, w której uwzględniono parametry mające największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej

Ograniczenia

Zasadniczym ograniczeniem analizy jest przyjęcie w modelu ekonomicznym założenia o wpływie na śmiertelność związaną ze zdarzeniami sercowo-naczyniowym pomimo braku zaobserwowania istotnej statystycznie różnicy dla tego punktu końcowego w badaniu. Podważa to wiarygodność analizy, gdyż w obliczeniach uwzględniane są efekty zdrowotne, których obecności nie potwierdzają dane empiryczne.

Wśród innych poważnych ograniczeń zastrzeżenia budzi przyjęcie arbitralnych założeń dotyczących m.in. utrzymywania się efektu leczenia, tempa progresji niewydolności serca czy też częstotliwości z jaką obserwowane są istotne klinicznie zdarzenia, jak hospitalizacje bądź efekty niepożądane.

Pozostałe ograniczenia zostały opisane w analizie weryfikacyjnej.

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 2022 r. poz. 2555, 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.

Nie 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 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.).

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 z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania produktu leczniczego Jardiance ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu. W scenariuszu nowym przyjęto, że produkt leczniczy Jardiance będzie objęty refundacją na zasadach określonych we wniosku.

Liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wnioskodawca oszacował w kolejnych latach analizy na: [REDACTED].

Wyniki wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej w perspektywie NFZ będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego. Wydatki te wyniosą w wariantcie z RSS: [REDACTED]; zaś w wariantcie bez RSS: 8,94 mln PLN w I roku, 26,00 mln PLN w II roku, 44,56 mln PLN w III roku i 71,68 mln PLN w IV roku.

W perspektywie wspólnej objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej w perspektywie wspólnej będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego i pacjenta. Wydatki te wyniosą w wariantcie z RSS: [REDACTED]; zaś w wariantcie bez RSS: 13,59 mln PLN w I roku, 39,52 mln PLN w II roku, 67,73 mln PLN w III roku i 108,94 mln PLN w IV roku.

Przeprowadzono analizę wrażliwości. Zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej największy wpływ na zmianę wyników względem analizy podstawowej miało uwzględnienie alternatywnych parametrów dotyczących udziałów na rynku leku Jardiance (z perspektywy NFZ i z RSS: zmiana od [REDACTED] % do [REDACTED] %), alternatywnej wartości compliance (z perspektywy NFZ i z RSS: zmiana od [REDACTED] % do [REDACTED] %) oraz alternatywnej wartości dla cen zbytu leku Jardiance (z perspektywy NFZ i z RSS: od [REDACTED] % do [REDACTED] %).

Ograniczenia

Udziały ocenianej technologii w rynku w istotny sposób wpływają na wyniki analizy. Jednocześnie prognozy oparto na [REDACTED].

Pozostałe ograniczenia zostały opisane w AWA.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

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.

Przedstawiono propozycje rozwiązań racjonalizacyjnych pozwalających uwolnić środki finansowe płatnika publicznego z zamiarem ich przeznaczenia na pokrycie dodatkowych wydatków z budżetu płatnika publicznego, związanych z finansowaniem ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych, polegające na [REDACTED]

W wyniku zastosowania powyższego rozwiązania płatnik publiczny mógłby zaoszczędzić

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Do analizy włączono 5 rekomendacji klinicznych – PTK 2021 (Polska), ACC/AHA/HFSA 2022 (Stany Zjednoczone), ESC i HFA 2021 (Europa), CaReMeUK 2021 i CCS-CHFS 2021.

Polskie wytyczne odnoszą się do zastosowania leków z grupy ACEI, ARB, MRA, ARNI u pacjentów z HFmrEF z LVEF 41-49%. Z kolei u pacjentów z HFpEF z LVEF \geq 50% obejmują wykrywanie i leczenie specyficzne dla poszczególnych etiologii, czynników ryzyka czy chorób współistniejących.

Zalecenia dla chorych z HFmrEF obejmują takie grupy leków jak diuretyki, beta blokery, ARNI, ACEI/ARB i MRA (ESC-HFA 2021, AHA-ACC-HFSA 2022). Wytyczne amerykańskie z 2022 r. dodatkowo zalecają stosowanie inhibitorów SGLT2 (flozyn) (AHA-ACC-HFSA 2022).

Wytyczne CaReMeUK 2021 skupiają swoją uwagę na leczeniu chorób współistniejących u tych pacjentów.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 7 rekomendacji: 5 pozytywnych, 1 warunkowo pozytywną i 1 rekomendację negatywną.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wykazaną pewną niewielką dodatkową korzyść płynącą ze stosowania empagliflozyny jako terapia dodana do SoC w ocenianym wskazaniu, w szczególności obniżenia częstości hospitalizacji i ostrego uszkodzenia nerek. W rekomendacji negatywnej IQWIG 2022 podkreślono brak dodatkowej korzyści stosowania Jardiance dla subpopulacji stanowiącej chorych z niewydolnością serca z współistniejącą cukrzycą typu drugiego oraz brakiem stwierdzonej przewlekłej choroby nerek. W rekomendacji warunkowo pozytywnej wskazuje się na konieczność obniżenia kosztu stosowania empagliflozyny tak, aby stosowanie leku nie było droższe niż stosowanie dapagliflozyny.

Finansowanie w innych krajach

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę produkt leczniczy Jardiance jest finansowany w 4 krajach UE i EFTA (Czechy, Holandia, Irlandia, Słowacja) na 30 wskazanych. W Czechach poziom refundacji wynosi 99%, zaś w pozostałych z wymienionych krajów 100%. W Holandii finansowanie leku Jardiance jest ograniczone do refundacji w ramach hospitalizacji. W żadnym z wymienionych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja Prezesa została przygotowana na podstawie zlecenia z 22 grudnia 2022 r. (znak pisma PLR.4500.2136.2022.2.JKR) w sprawie oceny produktu leczniczego Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., kod GTIN: 05909991138509, we wskazaniu przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $>$ 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, u których poziom NT-proBNP $>$ 300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory), 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 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości.

Piśmiennictwo

1. Analiza weryfikacyjna nr OT.4230.16.2022 pn. „Wniosek o objęcie refundacją leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, u których poziom NT-proBNP >300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory)” z 5 kwietnia 2023 r.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 44/2023 z dnia 17 kwietnia 2023 roku w sprawie oceny leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, u których poziom NT-proBNP >300 pg/ml oraz potwierdzoną w badaniu echokardiograficznym strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory).