



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 chorobą serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna), 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 potwierdzoną w badaniu echokardiograficznym strukturalną chorobą serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory), jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową 30%, pod warunkiem znacznego pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2). Empagliflozyna poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach.

Empagliflozyna zmniejsza również wchłanianie zwrotne sodu i zwiększa dostarczanie sodu do kanalika dalszego. Może to wpływać na kilka czynności fizjologicznych, w tym między innymi na: zwiększenie sprężenia zwrotnego kanalikowo-kłębuszkowego i zmniejszenie ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego, zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego serca, hamowanie aktywności układu współczulnego oraz zmniejszenie napięcia ściany lewej komory serca,

o czym świadczą niższe wartości NT-proBNP i korzystny wpływ na przebudowę serca, ciśnienie napełniania i funkcję rozkurczową.

Zarejestrowane wskazania dla ocenianego leku:

- cukrzyca typu 2, w leczeniu dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z dietą i aktywnością fizyczną: w monoterapii, kiedy nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji, w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy,
- niewydolność serca u dorosłych, w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca.

Wnioskowane wskazanie jest węższe niż wskazanie rejestracyjne dotyczące niewydolności serca.

Dowody naukowe

W badaniu EMPEROR-Preserved, oceniającym skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo empagliflozyny dodanej do SoC (optymalne leczenie standardowe) we wnioskowanym wskazaniu wykazano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacji z powodu HF, a także zwiększenie prawdopodobieństwa klinicznie istotnego złagodzenia objawów niewydolności serca oraz poprawy funkcjonowania fizycznego chorych oraz kompleksowej poprawy jakości życia.

Ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (I-rzędowy punkt końcowy) było IS, o 21% niższe w grupie leczonej empagliflozyną w porównaniu do placebo: 415 (13,8%) vs 511 (17,1%), 6,9 vs 8,7 zdarzeń/100 pacjentolat, HR = 0,79 (95% CI: 0,69; 0,90), $p = 0,0003$. Empagliflozyna także istotnie zmniejszała ryzyko wystąpienia rozszerzonego I-rzędowego punktu końcowego (czas do intensyfikacji ambulatoryjnego leczenia diuretycznego, pilnej pomocy medycznej lub wizyty na SOR, które wymagają podania dożylniej terapii diuretycznej, zgonu z przyczyny CV lub hospitalizacji z powodu HF): HR = 0,77 (95% CI: 0,70; 0,85).

Należy zauważyć, że w badaniu EMPEROR-Preserved stosowanie empagliflozyny nie wpływało na częstość hospitalizacji niezależnie od przyczyny HR 0.93 (0.85-1.01), ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych HR 0.91 (0.76-1.09), jak również na ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny HR 1.00 (0.87-1.15).

Analiza bezpieczeństwa

U 85,9% pacjentów stosujących empagliflozynę wystąpiło co najmniej jedno dowolne zdarzenie niepożądane oraz u 86,5% pacjentów w grupie kontrolnej. Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych była znacząco niższa w grupie leczonej empagliflozyną niż w grupie stosującej placebo (47,9% vs 51,6%), względne ryzyko wynosiło 0,93 (95% CI: 0,88; 0,98), $p = 0,0043$.

Istotnie statystycznie rzadziej występowały z kolei podczas terapii empagliflozyną: uszkodzenia wątroby i hiperkaliemia.

Problem ekonomiczny

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej, stosowanie terapii skojarzonej EMPA+SoC w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze. Wartości ICUR znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Dokładna liczba chorych z niewydolnością serca i zachowaną funkcją skurczową przy tak przyjętych kryteriach jest trudna do oszacowania wobec braku wiarygodnych danych rejestrowych. Objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej w perspektywie NFZ będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych, 1 warunkowo pozytywną i 1 rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wykazaną dodatkową korzyść płynącą ze stosowania empagliflozyny w ocenianym wskazaniu jako terapia dodana do SoC, 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.

Główne argumenty decyzji

- udowodniona skuteczność kliniczna leku Jardiance (empagliflozyna).

Badanie kliniczne wysokiej jakości wykazało, że stosowanie empagliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej. Niemniej analiza wpływu na przeżycie nie wykazała istotnego zmniejszenia ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny jak również z powodów sercowo-naczyniowych. Nie wykazano też istotnego zmniejszenia ryzyka hospitalizacji niezależnie od przyczyny.

Przewidywany wzrost docelowej populacji może być niedoszacowany, a co za tym idzie może to prowadzić do znacznego wzrostu obciążeń dla płatnika publicznego.

Biorąc pod uwagę powyższe dane, Rada stoi na stanowisku, że finansowanie wnioskowanej technologii jest zasadne pod warunkiem znaczącego pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

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 2022 r., poz. 2555 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.4230.16.2022 „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)”; data ukończenia 05.04.2023.