



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Jardiance (empagliflozyna)
we wskazaniu:**

Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.12.2024

Data ukończenia: 5 grudnia 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (AstraZeneca AB)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (AstraZeneca AB i Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB i Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-------------------------|---|
| ACC | American College of Cardiology |
| ACEi | Inhibitory konwertazy angiotensyny |
| ADRs | działania niepożądane (adverse drug reactions) |
| AE | analiza ekonomiczna |
| AEs | zdarzenia niepożądane (adverse events) |
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| AHA | American Heart Association |
| AKL | analiza kliniczna |
| ARB | antagonisty receptora angiotensyny (angiotensin receptor blockers) |
| ARNI | antagonisty receptora typu I dla angiotensyny II i inhibitorów neprylizyny (angiotensin receptor neprilysin inhibitors) |
| AWA | analiza weryfikacyjna Agencji |
| AWB | analiza wpływu na budżet |
| AWMSG | All Wales Medicines Strategy Group |
| BB | Beta-blokery |
| BNP | Peptyd natriuretyczny typu B (B-type Natriuretic Peptide) |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| CD | cena detaliczna |
| CEA | analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis) |
| CER | współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio) |
| CHB | cena hurtowa brutto |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | przedział ufności (confidence interval) |
| CMA | analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis) |
| CUA | analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis) |
| CUR | współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio) |
| CV | sercowo-naczyniowe (Cardiovascular) |
| CZN | cena zbytu netto |
| DDD | określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose) |
| eGFR | zmiana szacowanej wartości przesączania kłębuszkowego |
| EKG | elektrokardiogram |
| EMA | Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency) |
| EMPA | Empagliflozyna |
| ESC | European Society of Cardiology |
| FDA | Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration) |
| G-BA | Gemeinsame Bundesausschuss |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HF | Niewydolność serca (heart failure) |

| | |
|--|--|
| HFmrEF | Niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (heart failure with mildly reduced ejection fraction) |
| HFpEF | Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (heart failure with preserved ejection fraction) |
| HFrEF | Niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (heart failure with reduced ejection fraction) |
| HR | iloraz hazardów (hazard ratio) |
| HTA | ocena technologii medycznych (health technology assessment) |
| ICER | inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio) |
| ICUR | inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio) |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| KCCQ | Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire |
| Komparator | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| Lek | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686) |
| LVEF | frakcja wyrzutowa lewej komory (Left Ventricle Ejection Fraction) |
| LY | lata życia (life years) |
| MD | różnica średnich (mean difference) |
| MRA | Antagonista receptora mineralokortykoidowego |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NCPE | National Centre for Pharmacoeconomics |
| nd | nie dotyczy |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NNH | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm) |
| NNT | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat) |
| NYHA | New York Heart Association |
| OR | iloraz szans (odds ratio) |
| PChN | Przewlekła choroba nerek |
| pCODR | pan-Canadian Oncology Drug Review |
| PHARMAC | Pharmaceutical Management Agency |
| PKB | produkt krajowy brutto |
| PLC | placebo |
| PNS | przewlekła niewydolność serca |
| PO | poziom odpłatności |
| PSUR | okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report) |
| QALY | lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years) |
| RB | korzyść względna (relative benefit) |
| RCT | badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial) |
| Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2023 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545) |

| | |
|---|--|
| Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345) |
| RR | ryzyko względne (relative risk, risk ratio) |
| RSS | instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme) |
| SD | odchylenie standardowe (standard deviation) |
| SE | błąd standardowy (standard error) |
| SGLT2i | inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2 |
| SMC | Scottish Medicines Consortium |
| Technologia | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| UCZ | urzędowa cena zbytu |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| Ustawa o refundacji | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) |
| Ustawa o świadczeniach | ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.) |
| WDŚ | wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization) |
| WLF | wysokość limitu finansowania |
| Wnioskodawca | wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji |
| Wytyczne AOTMiT | Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. |

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| Wykaz wybranych skrótów | 3 |
| Spis treści | 6 |
| 1. Informacje o wniosku | 8 |
| 2. Przedmiot i historia zlecenia | 10 |
| 2.1. Korespondencja w sprawie | 10 |
| 2.2. Kompletność dokumentacji | 10 |
| 3. Problem decyzyjny | 11 |
| 3.1. Technologia wnioskowana | 11 |
| 3.1.1. Informacje podstawowe | 11 |
| 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie | 11 |
| 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii | 12 |
| 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii | 12 |
| 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją | 14 |
| 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania | 14 |
| 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji | 14 |
| 3.2. Problem zdrowotny | 15 |
| 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej | 16 |
| 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne | 17 |
| 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne | 17 |
| 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych | 23 |
| 3.5. Refundowane technologie medyczne | 23 |
| 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę | 24 |
| 4. Ocena analizy klinicznej | 25 |
| 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 25 |
| 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia | 25 |
| 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania | 26 |
| 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 27 |
| 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 27 |
| 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 28 |
| 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy | 32 |
| 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa | 33 |
| 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 33 |
| 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności | 33 |
| 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 47 |
| 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł | 49 |
| 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa | 49 |
| 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne | 50 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 4.3. | Komentarz Agencji | 52 |
| 5. | Ocena analizy ekonomicznej..... | 54 |
| 5.1. | Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 54 |
| 5.1.1. | Opis i struktura modelu wnioskodawcy..... | 54 |
| 5.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 56 |
| 5.2. | Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 61 |
| 5.2.1. | Wyniki analizy podstawowej | 61 |
| 5.2.2. | Wyniki analizy progowej | 63 |
| 5.2.3. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 63 |
| 5.3. | Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 66 |
| 5.3.1. | Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy | 66 |
| 5.3.2. | Ocena danych wejściowych do modelu | 67 |
| 5.3.3. | Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej | 68 |
| 5.3.4. | Obliczenia własne Agencji | 72 |
| 5.4. | Komentarz Agencji | 73 |
| 6. | Ocena analizy wpływu na budżet..... | 75 |
| 6.1. | Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 75 |
| 6.1.1. | Opis modelu wnioskodawcy | 75 |
| 6.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 76 |
| 6.2. | Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 76 |
| 6.3. | Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 79 |
| 6.3.1. | Ocena modelu wnioskodawcy | 80 |
| 6.3.2. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 81 |
| 6.3.3. | Obliczenia własne Agencji | 83 |
| 6.4. | Komentarz Agencji | 83 |
| 7. | Uwagi do zapisów programu lekowego | 84 |
| 8. | Przegląd rekomendacji refundacyjnych..... | 85 |
| 9. | Warunki objęcia refundacją w innych państwach | 88 |
| 10. | Kluczowe informacje i wnioski | 94 |
| 11. | Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych | 102 |
| 12. | Źródła..... | 103 |
| 13. | Załączniki..... | 106 |

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 26.09.2024 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3316.2024.2.DŻY
PLR.4500.3318.2024.2.DŻY
PLR.4500.3309.2024.2.DŻY
PLR.4500.3317.2024.2.DŻY

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Jardiance (empagliflozyna), Tabletki powlekane, 10 mg, opakowanie 14 tabl., GTIN: 05909991138493
 - Jardiance (empagliflozyna), Tabletki powlekane, 10 mg, opakowanie 28 tabl., GTIN: 05909991138509
 - Jardiance (empagliflozyna), Tabletki powlekane, 10 mg, opakowanie 30 tabl., GTIN: 05909991138516
 - Jardiance (empagliflozyna), Tabletki powlekane, 10 mg, opakowanie 60 tabl., GTIN: 05909991138523
- Wnioskowane wskazanie:
Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Proponowana cena zbytu netto:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet płatnika
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

Wnioskodawca

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Dziekońskiego 3,

00-728 Warszawa

Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 26.09.2024 r., znak PLR.4500.3316.2024.2.DŻY, PLR.4500.3318.2024.2.DŻY, PLR.4500.3309.2024.2.DŻY, PLR.4500.3317.2024.2.DŻY (data wpływu do AOTMiT 26.09.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Jardiance, Empagliflozinum, Tabletki powlekane, 10 mg, 14 tabl., GTIN: 05909991138493
- Jardiance, Empagliflozinum, Tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl., GTIN: 05909991138509
- Jardiance, Empagliflozinum, Tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., GTIN: 05909991138516
- Jardiance, Empagliflozinum, Tabletki powlekane, 10 mg, 60 tabl., GTIN: 05909991138523.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 30.10.2024 r., znak OT.423.0.12.2024.2.TG. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem w dniu 13.11.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA. Wersja 1.0, Kraków 2024
- Analiza kliniczna Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA. Wersja 1.0, Kraków 2024
- Analiza ekonomiczna Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA. Wersja 1.0, Kraków 2024
- Analiza wpływu na budżet płatnika. Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA. Wersja 1.0, Kraków 2024
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Jardiance zgodnie z uwagami AOTMiT zawarte w piśmie z dn. 13.11.2024 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

| | |
|---|--|
| Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN | Jardiance, Tabletki powlekane, 10 mg, opakowanie 14 tabl., GTIN: 05909991138493 Jardiance, Tabletki powlekane, 10 mg, opakowanie 28 tabl., GTIN: 05909991138509 Jardiance, Tabletki powlekane, 10 mg, opakowanie 30 tabl., GTIN: 05909991138516 Jardiance, Tabletki powlekane, 10 mg, opakowanie 60 tabl., GTIN: 05909991138523 |
| Kod ATC | A10BK03 |
| Substancja czynna | empagliflozyna |
| Droga podania | Doustna |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | <p>Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym (IC50 wynosi 1,3 nmol) i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2). Empagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek obwodowych i jest 5 000 razy bardziej selektywna wobec SGLT2 niż wobec SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za wchłanianie glukozy z jelita. SGLT2 ulega dużej ekspresji w nerkach, natomiast jego ekspresja w innych tkankach jest mała lub zerowa. Odpowiedzialny jest, jako najważniejszy transporter, za resorpcję glukozy z przesączu kłębuszkowego z powrotem do krwiobiegu. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią większa ilość glukozy ulega filtracji i resorpcji.</p> <p>Empagliflozyna poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez zmniejszanie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach. Ilość glukozy usuniętej przez nerki przez taki mechanizm wydalania z moczem zależy od stężenia glukozy we krwi oraz wartości GFR. Hamowanie SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią powoduje wydalanie nadmiaru glukozy z moczem. Ponadto rozpoczęcie leczenia empagliflozyną powoduje zwiększone wydalanie sodu, co prowadzi do diurezy osmotycznej i zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej.</p> <p>U pacjentów z cukrzycą typu 2 wydalanie glukozy z moczem zwiększa się natychmiast po podaniu pierwszej dawki empagliflozyny i utrzymuje się przez 24-godzinny okres pomiędzy kolejnymi dawkami. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem utrzymywało się na koniec 4-tygodniowego okresu leczenia, osiągając przeciętnie około 78 g/dobę. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem powodowało natychmiastowe zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu pacjentów z cukrzycą typu 2.</p> <p>Empagliflozyna poprawia stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłku. Mechanizm działania empagliflozyny jest niezależny od czynności komórek beta i działania insuliny, w związku z czym wiąże się z małym ryzykiem hipoglikemii. Zaobserwowano poprawę zastępczych wskaźników oceny czynności komórek beta, w tym modelu oceny homeostazy (HOMA-β, ang. Homeostasis Model Assessment-β). Ponadto wydalanie glukozy z moczem wywoływało utratę kalorii, co wiązało się z ubytkiem tkanki tłuszczowej i zmniejszeniem masy ciała. Glukozuria obserwowana podczas leczenia empagliflozyną wiąże się z diurezą, co może przyczynić się do trwałego i umiarkowanego zmniejszenia ciśnienia krwi.</p> <p>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, co może mieć korzystny wpływ na przebudowę serca, ciśnienie napełniania i funkcję rozkurczową, jak również zachowanie struktury i czynności nerek. Inne działania, takie jak zwiększenie hematokrytu, zmniejszenie masy ciała i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, mogą dodatkowo przyczynić się do korzystnego wpływu na serce i nerki.</p> |
| Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym | Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach. |
| Kryteria kwalifikacji do programu lekowego | nie dotyczy |
| Dawkowanie | <p><u>Niewydolność serca:</u> Zalecana dawka to 10 mg empagliflozyny raz na dobę. Cukrzyca typu 2 Zalecana dawka początkowa to 10 mg empagliflozyny raz na dobę w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. U pacjentów tolerujących dawkę 10 mg empagliflozyny raz na dobę z wartością eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i wymagających ściślejszej kontroli glikemii, dawkę można zwiększyć do 25 mg raz na dobę. Maksymalna dawka dobową to 25 mg.</p> |

| | |
|--|---|
| | <p><u>Niewydolność serca</u> Zalecana dawka to 10 mg empagliflozyny raz na dobę.</p> <p><u>Przewlekła choroba nerek</u> Zalecana dawka to 10 mg empagliflozyny raz na dobę.</p> <p><u>Wszystkie wskazania</u> Podczas stosowania empagliflozyny w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub z insuliną, konieczne może być zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii</p> |
|--|---|

Oprócz wnioskowanych opakowań w tej dawce leku dopuszczone do obrotu są również opakowania po 7 tab., 10 tab., 70 tab., 90 tab. i 100 tab. Ponadto dopuszczone do obrotu są również opakowania leku w dawce 25 mg substancji czynnej (w opakowania 7, 10, 14 18, 30, 60, 70, 90 oraz 100 tabletek).

Źródło: ChPL Jardiance

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

| | |
|---|---|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 maja 2014 Data ostatniego przedłużenia: 14 lutego 2019 (EMA) |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | <p><u>Cukrzyca typu 2</u> Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy 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. Wyniki badań dotyczące różnych skojarzeń terapii, wpływu na kontrolę glikemii, zdarzenia sercowonaczyniowe i nerkowe oraz badane populacje.</p> <p><u>Niewydolność serca</u> Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca.</p> <p><u>Przewlekła choroba nerek</u> Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.</p> |
| Status leku sierocego | Nie |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) |

Źródło: ChPL Jardiance

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Jardiance był dotychczas oceniany w Agencji kilkakrotnie we wskazaniach związanych z cukrzycą (BIP: 29/2017, 56/2022, 123/2023), przewlekłą niewydolnością nerek (BIP: 116/2023), a także z przewlekłą niewydolnością serca (BIP: 146/2022, 160/2021), w tym we wskazaniu częściowo pokrywającym się z aktualnie wnioskowanym wskazaniem (BIP 146/2022). Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

| Nr i data wydania | Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT |
|---|--|
| Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 44/2023 z dnia 17 kwietnia 2023 roku¹ | 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. |

¹ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/146/SRP/U_16_110_17042023_s_44_Jardiance_wniosek%20refundacyjny_zacz.pdf

| Nr i data wydania | Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT |
|---|---|
| | <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <p>Udowodniona skuteczność kliniczna leku Jardiance (empagliflozyna):</p> <p>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.</p> <p>Przewidywany wzrost docelowej populacji może być niedoszacowany, a co za tym idzie może to prowadzić do znacznego wzrostu obciążeń dla płatnika publicznego.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe dane, Rada stoi na stanowisku, że finansowanie wnioskowanej technologii jest zasadne pod warunkiem znaczącego pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> |
| <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 44/2023 z dnia 18 kwietnia 2023 r.²</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powł., 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.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Pod uwagę wzięto wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenionej na podstawie wyników 1 RCT – EMPEROR-Preserved.</p> <p>W obadaniu nie odnotowano IS wpływu Jardiance względem PLC w odniesieniu do:</p> <ul style="list-style-type: none"> – zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej – hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny – hospitalizacji z przyczyny sercowo-naczyniowej. <p>Odnotowano różnice IS względem PLC w odniesieniu do</p> <ul style="list-style-type: none"> – hospitalizacji z przyczyny niewydolności serca – oceny nasilenia objawów przy użyciu kwestionariusza KCCQ-CSS w 52 tygodniowym okresie RB = 1,09 NNT = 24. <p>Ocena bezpieczeństwa wskazuje na trzykrotnie wyższe ryzyko wystąpienia zakażenia narządów płciowych w ramieniu EMP+SoC w porównaniu do PLC+SoC, odpowiednio 2,2% i 0,7%. Wśród innych zdarzeń niepożądanych występujących częściej w ramieniu interwencji względem komparatora występują zakażenia dróg moczowych, niedociśnienie i niedociśnienie objawowe.</p> <p>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%.</p> <p>Pod uwagę wzięto także wyniki analizy ekonomicznej. Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że z perspektywy NFZ stosowanie terapii skojarzonej EMP+SoC w miejsce SoC jest [redacted]. [...]</p> <p>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 [...].</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Wobec powyższego, ewentualna refundacja jest zasadna pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka i zabezpieczenia całkowitego wpływu na budżet płatnika.</p> |

² https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/146/REK/2023_04_18_BP_Rekomendacja_44-2023_Jardiance_BIP_REOPTR.pdf

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

| | |
|--|---|
| Proponowana cena zbytu netto | <ul style="list-style-type: none"> • [redacted] zł (14 tabletek) • [redacted] zł (28 tabletek) • [redacted] zł (30 tabletek) • [redacted] zł (60 tabletek) |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym |
| Poziom odpłatności | 30% |
| Grupa limitowa | Istniejąca – „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny” |
| Proponowany instrument dzielenia ryzyka | <ul style="list-style-type: none"> • opakowanie 14 tabletek <div style="background-color: yellow; height: 60px; margin-bottom: 5px;"></div> <ul style="list-style-type: none"> • opakowanie 28 tabletek <div style="background-color: yellow; height: 60px; margin-bottom: 5px;"></div> <ul style="list-style-type: none"> • Opakowanie 30 tabletek <div style="background-color: yellow; height: 60px; margin-bottom: 5px;"></div> <ul style="list-style-type: none"> • Opakowanie 60 tabletek <div style="background-color: yellow; height: 60px;"></div> |

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Aktualnie oceniane wnioskowane wskazanie dla leku Jardiance to „przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach”. Po objęciu refundacją lek miałaby być dostępny w aptece na receptę w ramach istniejącej grupy limitowej na poziomie odpłatności 30%. Wnioskodawca proponuje RSS polegający [redacted].

Wnioskowane wskazanie stanowi rozszerzenie aktualnie refundacji, tj. rozszerzenie populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca o chorych z frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF) powyżej 50%, w którym refundowane jest opakowanie leku (tabletki powlekane, 10 mg, 28 szt.). Szczegółowe porównanie znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 5. Porównanie wnioskowanego i aktualnie refundowanego wskazania dla leku Jardiance

| Wnioskowane wskazanie | Aktualnie refundowane wskazanie (Obwieszczenie MZ z dn. 18.09.2024 r.) |
|---|---|
| Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach | <p><1> Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, - dyslipidemia, - nadciśnienie tętnicze, - palenie tytoniu, - otyłość;</p> <p><2> Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z LVEF$\leq 50\%$ oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (z frakcją wyrzutową z LVEF $\leq 40\%$) lub - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF 41-50%); <p><3> Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73m², albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.</p> |

Proponowane wskazanie refundacyjne jest zbieżne z populacją włączoną do badania EMPEROR-Preserved (badanie RCT uwzględnione w AK wnioskodawcy) zarówno pod kątem stanu klinicznego (LVEFNYHA II-IV) jak i uprzednio stosowanych terapii. Należy zwrócić uwagę, że co prawda do badania byli kwalifikowani pacjenci z LVEF $> 40\%$, to publikacje zawierają również wyniki dla wyodrębnionej podgrupy z LVEF $> 50\%$, stanowiącej populację docelową dla przedmiotowego problemu decyzyjnego.

W związku z ocenianiem przez Agencję również wniosku dotyczącego rozszerzenia aktualnego wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny w PNS, wniosek dla dapagliflozyny i przedmiotowy wniosek dla empagliflozyny wiążą się z refundacją flozyn u chorych z przewlekłą niewydolnością serca w pełnym spektrum LVEF. Zgodnie z prośbą MZ zawartą w piśmie zlecającym dla leku Forxiga (znak pisma PLR.4500.3531.2024.3.DŻY, z dn. 10.10.2024 r.) ocena powinna zawierać opierającą się na wynikach klinicznych propozycję ujednoczonego wskazania dla obu cząsteczek. Zgodnie z ww. pismem prośba ta zostanie zaadresowana w dokumentacji dla produktu leczniczego Forxiga (BIP 181/2024).

3.2. Problem zdrowotny

Niewydolność serca (ICD10: I50)

Definicja

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 napelniania, co powoduje objawy kliniczne, a szczególnie ograniczenie tolerancji wysiłku i nadmierne zatrzymywanie w organizmie sody i wody.

Przewlekła niewydolność serca

Przewlekłą niewydolność serca (PNS) w zależności od przebiegu określa się ją jako stabilną (bez istotnych zmian nasilenia objawów w ciągu 1 mies.), pogarszającą się lub niewyrównaną. Postać przewlekła i przemijająca najczęściej dominują wśród chorych hospitalizowanych z powodu niewydolności serca).

Niewydolność serca dzieli się na :

- 1) Skurczową i rozkurczową określaną także jako niewydolność serca z zachowaną czynnością skurczową (frakcją wyrzutową) lewej komory; ostatnio dodatkowo wyróżniono niewydolność serca z umiarkowanie zmniejszoną frakcją wyrzutową.
- 2) Lewokomorową i prawokomorową (bądź obukomorową) w zależności od dominującego zespołu objawów zastoiny w krążeniu małym lub w krążeniu dużym. Postaci te mogą współistnieć, a określona postać oznacza tylko przewagę jej objawów w obrazie klinicznym.

Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (HFpEF)

Istotą niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (*heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF), zwanej też rozkurczową PNS, jest wybiórcze upośledzenie napelniania lewej komory, w wyniku

czego pojemność minutowa jest utrzymywana kosztem podwyższonego ciśnienia napełniania. LVEF przyjęto na poziomie $\geq 50\%$.

Najczęstsze przyczyny dysfunkcji rozkurczowej i HFpEF:

- nadciśnienie tętnicze (najczęściej, zwłaszcza z przerostem lewej komory),
- choroba niedokrwienna serca,
- cukrzyca,
- kardiomiopatia przerostowa,
- kardiomiopatia restrykcyjna (np. w amyloidozie serca),
- zaciskające zapalenie osierdzia.

Rokowanie

W HFpEF roczną śmiertelność szacuje się na 5-8%. W związku z licznymi chorobami współistniejącymi chorzy z HFpEF są częściej hospitalizowani i częściej umierają z innych przyczyn niż sercowo-naczyniowe. Nagły zgon sercowy jest przyczyną $\sim 64\%$ zgonów chorych z PNS w II klasie NYHA, $\sim 59\%$ zgonów chorych w III klasie NYHA i $\sim 33\%$ w razie IV klasy NYHA.

Tabela 6. Klasyfikacja niewydolności serca wg. New York Heart Association

| Klasa | Wydolność wysiłkowa |
|-------|---|
| I | Bez ograniczeń – zwykły wysiłek fizyczny nie powoduje większego zmęczenia, duszności ani kołatania serca |
| II | Niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej – bez dolegliwości w spoczynku, ale zwykła aktywność powoduje zmęczenie, kołatanie serca lub duszność |
| III | Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej – bez dolegliwości w spoczynku, ale aktywność mniejsza niż zwykła powoduje wystąpienie objawów |
| IV | Każda aktywność fizyczna wywołuje dolegliwości – objawy podmiotowe niewydolności serca występują nawet w spoczynku, a jakakolwiek aktywność nasila dolegliwości |

Źródło: OT.4230.16.2022, mp.pl

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdz. 2 analizy problemu decyzyjnego wnioskodawcy.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Obecnie zapadalność na niewydolność serca w Europie wynosi mniej więcej 3/1000 osobolat (uwzględniając wszystkie grupy wiekowe) lub mniej więcej 5/1000 osobolat u osób dorosłych. Wydaje się, że częstość występowania niewydolności u osób dorosłych wynosi 1%–2%. Ponieważ w badaniach uwzględnia się zwykle tylko rozpoznane przypadki, rzeczywista częstość występowania jest prawdopodobnie większa. Częstość występowania niewydolności serca zwiększa się z wiekiem, od około 1% wśród osób w wieku < 55 lat do $> 10\%$ wśród osób w wieku 70 lub więcej lat. Zasadniczo uważa się, głównie na podstawie badań obejmujących hospitalizowanych pacjentów, że wśród osób z niewydolnością serca u mniej więcej 50% występuje HFREF, a u pozostałych 50% HFpEF/HFmrEF. W rejestrze ESC (ESC Long-Term Registry) w warunkach ambulatoryjnych stwierdzono, że u 60% pacjentów występowała HFREF, u 24% HFmrEF, a u 16% HFpEF. Kobiety stanowią nieco ponad połowę pacjentów.

Źródło: PTK 2022

W tabeli poniżej podano liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: I50 (kod główny, z podkodami) na podstawie danych z bazy SWIAD.

Tabela 7. Liczba pacjentów z rozpoznaniem niewydolność serca (ICD-10: I50) w okresie 2019 r. – 2023 r. (źródło: baza SWIAD)

| Pacjenci (unikalne numery id) | | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 |
|---|---------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: I50 wraz z podkodami | < 18 lat | 2349 | 2193 | 2597 | 2669 | 3112 |
| | ≥ 18 lat | 900385 | 826938 | 851586 | 876891 | 985481 |
| | Ogółem | 902718 | 829116 | 854157 | 879540 | 988575 |

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK),
- European Society of Cardiology (ESC),
- Canadian Heart Failure Society (CHFS),
- Canadian Cardiovascular Society (CCS),
- American College of Cardiology (ACC),
- American Heart Association (AHA).

Wyszukiwanie przeprowadzono w 02.12.2024 r. Ze względu na fakt, iż substancje czynne z grupy flozyn, w tym dapagliflozyna (produkt Forxiga) oraz empagliflozyna (produkt Jardiance) w leczeniu pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>40% zostały zarejestrowane przez EMA odpowiednio w 2022 r. i 2023 r., na potrzeby niniejszego raportu uwzględniono opracowania wytycznych klinicznych z okresu ostatnich 3 lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

W wytycznych PTK 2022 i ESC 2021 (europejskie), w populacji pacjentów z HFpEF zalecane jest stosowanie diuretyków oraz podtrzymanie terapii chorób współistniejących. Leki z grupy inhibitorów SGLT2 wymieniane są w kontekście leczenia współistniejącej cukrzycy typu 2. W aktualizacji wytycznych ESC z 2023 roku (oraz PTK 2023) sformułowano dodatkowe zalecenie dot. inhibitorów SGLT2 (dapagliflozyna lub empagliflozyna), które są zalecane u pacjentów z HFpEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (Klasa: I, Poziom: A).

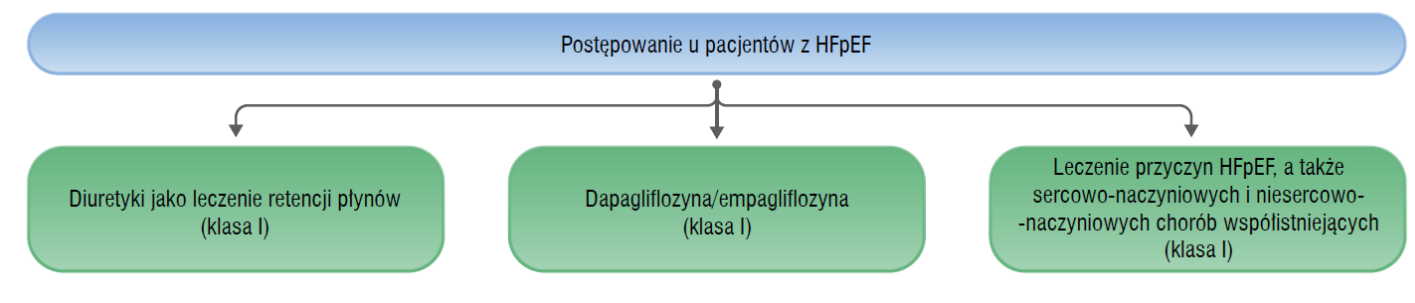
Zgodnie z zalecaniami towarzystw z USA – ACC/AHA/HFSA 2022 i ACC 2023, oprócz diuretyków, które stanowią terapię zalecaną (klasa zaleceń I), wskazuje się, iż w leczeniu HFpEF można rozważyć zastosowanie ARB, MRA oraz ARNI (klasa zaleceń IIb). Inhibitory SGLT2 mogą być korzystne w zmniejszaniu częstości występowania hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (klasa zaleceń IIa). W wytycznych praktyki klinicznej ACC 2023 wskazano aby unikać rutynowego stosowania beta-blokerów w przypadku braku istotnych wskazań do ich zastosowania, a w wytycznych AHA/ACC/HFSA 2022 opisano, że u pacjentów z HFpEF beta-blokery mogą być stosowane w leczeniu nadciśnienia u pacjentów z historią zawału serca, objawową chorobą wieńcową (CAD) lub migotaniem przedsionków z szybką reakcją komór.

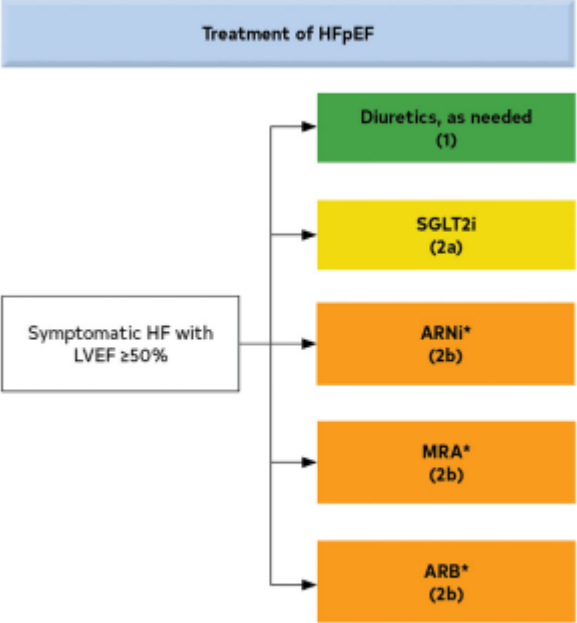
W żadnym z włączonych dokumentów nie formułowano zaleceń dla HFpEF zależnie od klasyfikacji niewydolności serca wg skali NYHA.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje | | | | | | | | | |
|--|---|---------------------|--------------------|---------------------|--|---|---|--|---|---|
| <p>PTK 2022 / ESC 2021 (Polska / Europa)</p> | <p>PTK oparto i wykorzystało wytyczne kliniczne ESC (European Society of Cardiology) z 2021 r., dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca.</p> <p><u>Leczenie niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową</u></p> <p>Ze względu na brak zaleceń dotyczących leczenia modyfikującego chorobę leczenie powinno być ukierunkowane na zmniejszanie objawów zastoju za pomocą diuretyków. Preferowane są diuretyki pętlowe, chociaż w leczeniu nadciśnienia tętniczego przydatne mogą być tiazdy. Zmniejszenie masy ciała u otyłych pacjentów oraz zwiększenie aktywności fizycznej może spowodować dalszą poprawę objawów i wydolności fizycznej, a więc należy je rozważyć u odpowiednich pacjentów. Ważne jest, aby identyfikować i leczyć czynniki ryzyka, przyczyny HFpEF oraz choroby współistniejące (np. nadciśnienie tętnicze, CAD, amyloidozę oraz wady zastawkowe serca).</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową</p> <table border="1" data-bbox="450 507 1167 786"> <thead> <tr> <th data-bbox="450 507 972 555">Zalecenia</th> <th data-bbox="972 507 1068 555">Klasa^a</th> <th data-bbox="1068 507 1167 555">Poziom^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="450 555 972 699">U pacjentów z HFpEF zaleca się przesiewowe wykrywanie oraz leczenie przyczyn tego stanu oraz zarówno sercowo-naczyniowych, jak i niesercowo-naczyniowych chorób współistniejących (zob. odpowiednie rozdziały niniejszego dokumentu)</td> <td data-bbox="972 555 1068 699">I</td> <td data-bbox="1068 555 1167 699">C</td> </tr> <tr> <td data-bbox="450 699 972 786">Diuretyki są zalecane u pacjentów z zastojem i HFpEF w celu zmniejszenia objawów podmiotowych i przedmiotowych [137]</td> <td data-bbox="972 699 1068 786">I</td> <td data-bbox="1068 699 1167 786">C</td> </tr> </tbody> </table> <p>^aKlasa zaleceń; ^bpoziom wiarygodności danych</p> <p>Skróty: HFpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową</p> <p>Należy odnotować, że amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration) opowiedziała się za stosowaniem połączenia sakubitrylu i walsartanu oraz spironolaktonu u pacjentów, u których LVEF jest „mniejsza niż prawidłowa”. Te stwierdzenia dotyczą zarówno kategorii HFmrEF, jak i HFpEF.</p> <p>W dokumencie stosowanie inhibitorów SGLT2 (kotransporter sodowo-glukozowy typu 2) zaleca się w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów z niewydolności serca z ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych w celu zmniejszenia częstości hospitalizacji z powodu HF, poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, schyłkowej dysfunkcji nerek i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (Klasa: I, Poziom: A)</p> <p>Klasa rekomendacji:</p> <p>I – Dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne. Jest zalecana lub wskazana.</p> <p>II – Dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne:</p> <p>IIa – Dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu. Należy rozważyć.</p> <p>IIb – Użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie. Może być rozważona</p> <p>III – Dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe. Nie jest rekomendowana.</p> <p>Poziom dowodów:</p> <p>A – Dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub z metaanaliz.</p> <p>B – Dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji.</p> <p>C – Uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów.</p> | Zalecenia | Klasa ^a | Poziom ^b | U pacjentów z HFpEF zaleca się przesiewowe wykrywanie oraz leczenie przyczyn tego stanu oraz zarówno sercowo-naczyniowych, jak i niesercowo-naczyniowych chorób współistniejących (zob. odpowiednie rozdziały niniejszego dokumentu) | I | C | Diuretyki są zalecane u pacjentów z zastojem i HFpEF w celu zmniejszenia objawów podmiotowych i przedmiotowych [137] | I | C |
| Zalecenia | Klasa ^a | Poziom ^b | | | | | | | | |
| U pacjentów z HFpEF zaleca się przesiewowe wykrywanie oraz leczenie przyczyn tego stanu oraz zarówno sercowo-naczyniowych, jak i niesercowo-naczyniowych chorób współistniejących (zob. odpowiednie rozdziały niniejszego dokumentu) | I | C | | | | | | | | |
| Diuretyki są zalecane u pacjentów z zastojem i HFpEF w celu zmniejszenia objawów podmiotowych i przedmiotowych [137] | I | C | | | | | | | | |
| <p>Aktualizacja ESC 2023 / PTK 2023 (Polska / Europa)</p> | <p><u>Uaktualnienie wytycznych ESC z 2021 roku dotyczących diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca</u></p> <p>Inhibitor SGLT2 (dapagliflozyna lub empagliflozyna) jest zalecany u pacjentów z HFpEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (Klasa: I, Poziom: A)</p> | | | | | | | | | |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|--|
| | <div style="text-align: center;">  <pre> graph TD A[Postępowanie u pacjentów z HFpEF] --> B[Diuretyki jako leczenie retencji płynów (klasa I)] A --> C[Dapagliflozyna/empagliflozyna (klasa I)] A --> D[Leczenie przyczyn HFpEF, a także sercowo-naczyniowych i niesercowo-naczyniowych chorób współistniejących (klasa I)] </pre> </div> <p>Inhibitory SGLT2 (dapagliflozynę lub empagliflozynę) zaleca się również u pacjentów z HFmrEF (Klasa: I, Poziom: A), a także u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą niewydolnością nerek (Klasa: I, Poziom: A) w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Klasa rekomendacji i poziom dowodów – j.w. dla PTK 2022 / ESC 2021</p> |
| <p>AHA/ACC/HFSA 2022 (Stany Zjednoczone)</p> | <p>U pacjentów z niewydolnością serca, u których występuje zatrzymanie płynów, diuretyki są zalecane w celu zmniejszenia przekrwienia, złagodzić objawy i zapobiec pogorszeniu HF. Klasa rekomendacji: 1. Poziom dowodów: B-NR.</p> <p><u>Leczenie niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF)</u></p> <p><u>Rekomendacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z HFpEF i nadciśnieniem powinni mieć tak dobrane leki, aby osiągnąć wynik ciśnienia krwi zgodnie z opublikowanymi wytycznymi praktyki klinicznej, aby zapobiec zachorowalności. Klasa rekomendacji: 1. Poziom dowodów: C-LD. • u pacjentów z HFpEF, SGLT2i mogą być korzystne w zmniejszaniu liczby hospitalizacji z powodu HF i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, a także śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Klasa rekomendacji 2 a. Poziom dowodów: B-R • u pacjentów z HFpEF, postępowanie z migotaniem przedsionków (AF) może być przydatne w celu poprawy objawów. Klasa rekomendacji 2 a. Poziom dowodów: C-EO. • u wybranych pacjentów z HFpEF, MRAs może być rozważone w celu zmniejszenia liczby hospitalizacji szczególnie wśród pacjentów z LVEF którzy mają spektrum w dolnej granicy. Klasa rekomendacji 2b. Poziom dowodów: B-R. • u wybranych pacjentów z HFpEF stosowanie ARB może być rozważone w celu zmniejszenia liczby hospitalizacji, szczególnie wśród pacjentów z LVEF którzy mają spektrum w dolnej granicy. Klasa rekomendacji 2b. Poziom dowodów: B-R. • u wybranych pacjentów z HFpEF, ARNi może być rozważony w celu zmniejszenia liczby hospitalizacji, szczególnie wśród pacjentów z LVEF na dolnej granicy tego spektrum. Klasa rekomendacji 2b. Poziom dowodów: B-R. • u pacjentów z HFpEF, rutynowe stosowanie azotanów lub inhibitorów fosfodiesterazy 5 w celu zwiększenia aktywności lub QOL jest nieskuteczne. Klasa rekomendacji:3 bez korzyści. Poziom dowodów: B-R. <p>Poniżej rycina dotycząca leczenia niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową: (*Większa korzyść u pacjentów z LVEF bliższą 50%)</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|---|
| | <div style="text-align: center;">  <p>Figure 12. Recommendations for Patients With Preserved LVEF (≥50%)</p> </div> <p>Ponadto, w dokumencie w komentarzu do sformułowanych rekomendacji opisano, że w celu kontroli nadciśnienia w HFpEF beta-blokery mogą być stosowane w leczeniu nadciśnienia u pacjentów z historią zawału serca, objawową chorobą wieńcową (CAD) lub migotaniem przedsionków z szybką reakcją komór. W przypadku stosowania SGLT2i zauważono, że na podstawie badania oceniającego stosowanie empagliflozyny w analizie podgrup według EF korzyść w pierwotnym punkcie końcowym nie miała istotnej interakcji z podgrupami LVEF (<50%, 50%–<60% i >60%), (choć wystąpił sygnał mniejszej korzyści w pierwotnym złożonym punkcie końcowym, pierwszej i nawracającej hospitalizacji z powodu HF przy wyższych LVEF >62,5%).</p> <p>Klasa rekomendacji: Klasa I-silna. <ul style="list-style-type: none"> ○ Jest rekomendowana; Jest wskazana/użyteczna/efektywna/korzystna; Powinna być użyta; ○ Frazy porównawczo-efektywnościowe (Leczenie/strategia A jest rekomendowana/wskazana jest preferowana w leczeniu B; Leczenie B powinno być wybierane zamiast leczenia B) Klasa II a (umiarkowana). <ul style="list-style-type: none"> ○ Proponowane zwroty przy pisaniu rekomendacji: Jest uzasadnione; Może się przydać/być efektywne/być korzystne. ○ Frazy porównawczo-efektywnościowe: Leczenie /strategia A jest prawdopodobnie rekomendowana /wskazana w wyborze leczenia B; Jest to uzasadniony wybór leczenia A zamiast leczenia B Klasa II b (słaba) <ul style="list-style-type: none"> ○ Proponowane zwroty przy pisaniu rekomendacji: Może być uzasadnione; Może być rozważona; Pożyteczna/efektywna w niejasnych/niezrozumiałych/niepewnych lub gdy nie ma podstaw Klasa III. Bez korzyści (umiarkowana)</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ○ Generalnie (LOE A lub B jedynie używane) ○ Proponowane zwroty przy pisaniu rekomendacji: Nie jest rekomendowana; Nie jest wskazana/używana/ efektywna/korzystna; Nie powinna być używana <p>Klasa III szkodliwa (silna)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Proponowane zwroty przy pisaniu rekomendacji: Potencjalnie szkodliwa; Powodująca szkodę; powiązana z nadmiarem zachorowalności/ śmiertelności; nie powinna być używana <p>Poziom dowodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> A - wysokiej jakości dowody: pochodzące z więcej niż 1 badania RCT, metaanalizy wysokiej jakości zawierające badania RCTs, jedno lub więcej badań RCTs kombinowanych z wysokiej jakości badaniami rejestracyjnymi, B-R - umiarkowanej jakości dowody, pochodzące z 1 lub więcej badań RCTs, metaanalizy z umiarkowanej jakości badaniami RCTs, B-NR - umiarkowanej jakości dowody pochodzące z 1 lub więcej dobrze wykonanych, zaprojektowanych nierandomizowanych badań obserwacyjnych lub badań rejestracyjnych, C-LD - Randomizowane lub nierandomizowane obserwacyjne lub rejestracyjne badania z ograniczeniami w projektowaniu lub wykonaniu, metaanalizy pewnych badań, badania humanistyczne lub mechaniczne w obrębie badań na ludziach, C-EO - Konsensus opinii ekspertów bazujący na doświadczeniach klinicznych |
| <p style="text-align: center;">ACC 2023 (Stany Zjednoczone)</p> | <p><u>Wytuczne praktyki klinicznej dla klinicystów - HFpEF</u></p> <p>Po potwierdzeniu diagnozy i wykluczeniu alternatyw, leczenie powinno koncentrować się na zmniejszeniu przekrwienia i optymalnym leczeniu współistniejących chorób serca i innych. We wszystkich przypadkach pacjenci powinni otrzymać wskazówki dotyczące modyfikacji stylu życia.</p> <p>W oparciu o skumulowane dowody skuteczności, wszyscy pacjenci z objawową HFpEF w przypadku braku przeciwwskazań lub wcześniejszej nietolerancji powinni być leczeni inhibitorami SGLT2. W przypadku osób, u których objawy utrzymują się pomimo stosowania inhibitorów SGLT2, szczególnie tych z nadciśnieniem tętniczym, LVEF poniżej normy, podwyższonym stężeniem peptydów natriuretycznych lub niedawną hospitalizacją z powodu HF, zalecamy dodanie ARNI (lub zastąpienie inhibitora ARB/ACE przez ARNI). W przypadku osób bez zaawansowanej przewlekłej choroby nerek (eGFR <45 ml/min/1,73 m²) odpowiedni może być również schemat 3-lekowy z dalszym dodaniem MRA. Należy rozważyć odstawienie beta-blokerów w leczeniu nadciśnienia tętniczego, u pacjentów bez istotnych wskazań do ich stosowania, zastępując je alternatywnymi lekami opartymi na dowodach (np. ARNI i MRA). Biorąc pod uwagę potencjalną wrażliwość na objętość płynów u pacjentów z HFpEF, można rozważyć zmniejszenie dawki diuretyków pętlowych po wprowadzeniu inhibitorów SGLT2, ARNI i MRA (zarówno pojedynczo, jak i w połączeniu), aby zapobiec nadmiernemu odwodnieniu, niedociśnieniu lub pogorszeniu funkcji nerek.</p> <p>Poniżej przedstawiono zawarty w dokumencie sugerowany algorytm postępowania w HFpEF:</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|--|
| | <p>CENTRAL ILLUSTRATION Suggested Management Algorithm for HFpEF</p> <p>Desai AS, et al. J Am Coll Cardiol HF. 2023;11(6):619-636.</p> <p>*No type 1 diabetes mellitus, estimated glomerular filtration rate (eGFR) >20 mL/min/1.73 m², no history of diabetic ketoacidosis (DKA). [†]Elevated natriuretic peptides levels or at high risk of heart failure (HF) hospitalization or with need for additional blood pressure (BP) control. [‡]Elevated natriuretic peptides levels or at high risk of HF hospitalization or with need for additional BP control with eGFR >30 mL/min/1.73 m² and K <5.0 and compliant with monitoring. ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker; ARNI = angiotensin receptor neprilysin inhibitor; EF = ejection fraction; HFmrEF = heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LV = left ventricular; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; Pts = patients; SGLT2 = sodium-glucose cotransporter-2.</p> <p>Powoływano się na rekomendacje i ich klasyfikacje zawarte w dokumencie ACC/AHA/HFSA 2022</p> |

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do trzech ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad AWA nie otrzymano opinii ekspertów.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.09.2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2024.79), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

Lista A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym:

44.0 inhibitory konwertazy angiotensyny – produkty jednoskładnikowe i złożone:

- benazepryl;
- cilizapryl;
- enalapryl;
- lizynopryl;
- lizynopryl + amlodypina;
- lizynopryl + hydrochlorotiazyd;
- peryndopryl;
- peryndopryl + amlodypina;
- peryndopryl + indapamid;
- quinapryl;
- ramipryl;
- ramipryl + felodypina;
- ramipryl + hydrochlorotiazyd;
- tert-butylamin perindoprilu
- tert-butylamin perindoprilu + amlodypina
- tert-butylamin perindoprilu + indapamid

45.0 antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone:

- kandesartan;
- kandesartan + amlodypina;
- kandesartan + hydrochlorotiazyd;
- losartan;
- losartan + amlodypina;
- losartan + hydrochlorotiazyd;
- telmisartan;
- telmisartan + amlodypina
- telmisartan + hydrochlorotiazyd;
- telmisartan + indapamid;
- walsartan;
- walsartan + amlodypina;
- walsartan + hydrochlorotiazyd;
- walsartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd;

40.0 leki beta-adrenolityczne – selektywne – do stosowania doustnego:

- acebutolol;

- bisoprolol;
- karwedilol;
- metoprolol;
- nebiwolol;

37.0 leki moczopędne – pętłowe: furosemid;

38.0 antagoniści aldosteronu: spironolakton.

Powyższe substancje są refundowane w ramach refundacji aptecznej. Substancje lecznicze znajdujące się w grupie limitowej 44.0 i 37.0 są finansowane z poziomem odpłatności ryczałtowej. Wszystkie leki znajdujące się w grupach limitowych 45.0 i 38.0 są finansowane z poziomem odpłatności 30%. W grupie limitowej 40.0 leki finansowane są z poziomem odpłatności ryczałtowej bądź 30% poziomem odpłatności.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

| Komparator | Uzasadnienie wnioskodawcy | Ocena wyboru wg analityków Agencji |
|--|---|---------------------------------------|
| <p>Terapia standardowa (SoC ang. standard of care)+/- placebo stosowana w leczeniu przewlekłej niewydolności serca. SoC, do których należą następujące grupy leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> - diuretyki - ACEi (Inhibitory konwertazy angiotensyny) - BB (Beta-blokery) - ARB (Antagoniści receptora angiotensyny II) - MRA (Blokery receptora aldosteronowego) - ARNi (Antagoniści receptora angiotensyny II i inhibitory neprylizyny) | <p>„Produkt leczniczy Jardiance (empagliflozyna) stanowi terapię dodaną (<i>add-on</i>) do leczenia standardowego (SoC, z ang. standard of care), zatem alternatywnym postępowaniem będzie kontynuacja dotychczas stosowanego leczenia standardowego (SoC) +/- placebo (stosowanego w badaniach celem zaślepienia empagliflozyny).”</p> <p>„Najnowsze wytyczne europejskie i amerykańskie u chorych z HFpEF (LVEF \geq50%) podkreślają konieczność optymalnej terapii chorób współistniejących (takich jak nadciśnienie tętnicze czy migotanie przedsionków) i eliminowanie czynników ryzyka. W kontroli objawów u chorych z HFpEF zalecane jest stosowanie diuretyków (ESC-HFA 2021, AHA-ACC-HFSA 2022).”</p> <p>„Należy więc przyjąć, że leczenie SoC to leczenie stanowiące kontynuację dotychczas stosowanego leczenia standardowego, prowadzone zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, a więc obejmujące włączenie leków kontrolujących objawy choroby opisanych powyżej (przede wszystkim beta-blokerów, MRA, ACEi, ARB, ARNi – przy czym rekomendowane w wytycznych i stosowane w badaniu EMPEROR-Preserved ARNi nie są refundowane w momencie <u>tworzenia analiz</u>) oraz terapię chorób współistniejących.”</p> <p>„Ponieważ w przypadku chorych na HFpEF niewydolność serca jest konsekwencją chorób współistniejących, które wymagają specyficznego leczenia, w ramach ogólnie pojętego SoC (obejmującego także leczenie chorób współistniejących) niewielka część chorych może stosować iwabradynę, której nie będzie zastępował produkt Jardiance (Jardiance będzie dodany do tej terapii). Terapia iwabradyną nie jest jednak przedstawiana w nowszych wytycznych klinicznych jako rekomendowana dla ocenianych populacji [...]”</p> | <p>Wybór komparatora jest zasadny</p> |

Pełne uzasadnienie doboru komparatorów znajduje się w APD wnioskodawcy w rozdz. 8 (str. 80 – 82).

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych oraz dostępność technologii medycznych finansowanych w Polsce ze środków publicznych, wybór komparatora należy uznać za zasadny. Niemniej należy mieć na uwadze, że w dokumentach towarzystw z USA, w ACC 2023 wskazano aby unikać rutynowego stosowania beta-blokerów w przypadku braku istotnych wskazań do ich zastosowania, a w wytycznych AHA/ACC/HFSA 2022 opisano, że u pacjentów z HFpEF beta-blokery mogą być stosowane w leczeniu nadciśnienia u pacjentów z historią zawału serca, objawową chorobą wieńcową (CAD) lub migotaniem przedsionków z szybką reakcją komór.

W Agencji produkt leczniczy Jardiance był oceniany w zbliżonym wskazaniu, które omówiono w rozdz. 3.1.1.3 niniejszej AWA.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna, EMP), inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2i), w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|----------------|--|---|---|
| Populacja | Dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF >50%*) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach. Do przeglądu włączano także badania, w których populację zdefiniowano szerzej, jako niewydolność serca z LVEF >40% lub >45%, pod warunkiem wyodrębnienia wyników dla podgrupy z LVEF >50%*. | <ul style="list-style-type: none"> wiek < 18 r.ż. przewlekła niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF ≤40%) przewlekła niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF 40%–50%) ostra (acute) i/lub niewyrównana niewydolność serca niewydolność serca przebiegająca bezobjawowo (NYHA I) obecność przeciwwskazań określonych w ChPL | Populacja zgodna z wnioskowanym wskazaniem. |
| Interwencja | Empagliflozyna (EMP), stosowana doustnie w dawce 10 mg raz na dobę, dodana do dotychczas stosowanego leczenia standardowego (SoC, ang. Standard of Care) | <ul style="list-style-type: none"> empagliflozyna w dawce 25 mg brak kontynuacji SoC, istotna zmiana w zakresie SoC inna niż dodanie EMP stosowanie leków/terapii eksperymentalnych | Zgodna z ChPL |
| Komparatory | Kontynuacja dotychczas stosowanego leczenia standardowego (SoC) +/- placebo | <ul style="list-style-type: none"> brak kontynuacji SoC, istotna zmiana w zakresie SoC stosowanie leków/terapii eksperymentalnych | Prawidłowo dobrane. |
| Punkty końcowe | Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> zgon (bez względu na przyczynę, sercowo-naczyniowe, z powodu niewydolności serca); hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne (z powodu zaostrzenia HF, ogółem); pogorszenie niewydolności serca i nasilenie jej objawów; jakość życia i objawy choroby; pogorszenie czynności nerek i zmiana wartości eGFR; nowe rozpoznanie cukrzycy u chorego ze stanem przedcukrzycowym; złożone punkty końcowe obejmujące ≥1 z w/w wyników; składowe złożonych punktów końcowych | <ul style="list-style-type: none"> badania nieukierunkowane na ocenę punktów końcowych o największej istotności klinicznej, tj. badania, w których I-rzędowy (główny) punkt końcowy był inny niż ≥1 z wymienionych (lub w przypadku złożonych I-rzędowych punktów końcowych, nie zawierał żadnego z wymienionych): zgon niezależny od przyczyny, zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, hospitalizacja/wizyta, jakość życia^A farmakokinetyka lub farmakodynamika leku biomarkery o nieustalonym znaczeniu klinicznym (nie oceniane u pacjentów w rzeczywistej praktyce klinicznej) | Prawidłowo dobrane. |

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|--|---|---|---------------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> zmiany ciśnienia tętniczego krwi, częstotliwości rytmu serca i inne raportowane parametry surogatowe, podlegające ocenie w praktyce klinicznej; Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie) obniżenie wartości eGFR | | |
| Typ badań | <ul style="list-style-type: none"> Badania, których wyniki opublikowano w formie pełnotekstowych artykułów, w języku angielskim lub polskim: <ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne z randomizacją i właściwą grupą kontrolną (w tym pragmatyczne); badania obserwacyjne (kohortowe, pro- lub retrospektywne, z grupą kontrolną lub bez; w tym badania oparte na rejestrach pacjentów). Doniesienia konferencyjne (postery, abstrakty, prezentacje), prezentujące dodatkowe, tj. nieuwzględnione w publikacjach, wyniki badań opublikowanych, które spełniły wszystkie pozostałe kryteria włączenia do analizy | <ul style="list-style-type: none"> badania wtórne (przeglądy badań, opracowania poglądowe, metaanalizy, komentarze, artykuły wstępne, korespondencja z autorami badań, z wyjątkiem tzw. „research letters”, prezentujących oryginalne wyniki badań) badania przedkliniczne (w tym badania na zwierzętach, badania in vitro), opisy lub serie przypadków; badania prowadzone w celach innych niż ocena skuteczności lub bezpieczeństwa leczenia; wyniki ankiet, badania przekrojowe analizy ekonomiczne nieoparte na nieopublikowanych odrębnie pierwotnych danych klinicznych, wyniki modelowania matematycznego przebiegu choroby i/lub wyników leczenia badania, których wyników nie opublikowano w formie pełnotekstowego artykułu | Prawidłowo dobrane. |
| <p>* jako bardzo zbliżoną dopuszczano również populacje lub podgrupy z LVEF $\geq 50\%$ (w przypadku braku wyodrębnienia podgrupy z LVEF $> 50\%$ w danym badaniu);</p> <p>^ do przeglądu systematycznego badań pierwotnych kwalifikowano wyłącznie te badania, w których I-rzędowym (głównym) punktem końcowym był punkt końcowy klinicznie istotny w leczeniu HF (wynik, lub złożony punkt końcowy zawierający jako składową zgon niezależny od przyczyny, zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, hospitalizację/wizytę lub jakość życia). Analogiczne założenia metodyki przeglądu systematycznego zostało uprzednio zaakceptowane przez AOTMiT w analizach klinicznych przedstawionych dla produktu leczniczego Jardiance oraz konkurencyjnego inhibitora SGLT2i w innych wskazaniach związanych z leczeniem niewydolności serca (AWA Jardiance 2021, AWA Jardiance 2023, AWA Forxiga 2020, AWA Forxiga 2023).</p> | | | |

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim.

Do analizy włączano również raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $> 50\%$ lub bardzo zbliżonej populacji z LVEF $\geq 50\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, pod warunkiem, że autorzy opracowań określili metodykę wyszukiwania oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy. Dopuszczano także przeglądy, w których ocenianą populację zdefiniowano szerzej, jako niewydolność serca z LVEF $> 40\%$ lub $> 45\%$; pod warunkiem wyodrębnienia wyników odnośnie skuteczności klinicznej empagliflozyny u chorych z LVEF $> 50\%$ lub przedstawienia wyników dotyczących bezpieczeństwa ocenianego leku w populacji chorych z zachowaną frakcją wyrzutową (ze względu na dostępność danych w badaniach pierwotnych, dla oceny bezpieczeństwa dopuszczano wyniki dla szerzej zdefiniowanej populacji pacjentów z niewydolnością serca z LVEF $\geq 40\%$).

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach Pubmed, Embase (przez Elsevier) i CENTRAL. Jako datę wyszukiwania podano 26.07.2024 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Pubmed, Embase (przez Ovid) i CENTRAL z zastosowaniem haseł dotyczących populacji, interwencji i typu badania. Przeszukiwania obejmowały okres od dnia złożenia wniosku refundacyjnego do dnia 18.10.2024 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli dwie publikacje:

- Wang F, Li C, Cui L, Gu S, Zhao J, Wang H. *Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and cerebrovascular diseases: a meta-analysis of controlled clinical trials. Front Endocrinol (Lausanne). 2024 Aug 23;15:1436217. doi: 10.3389/fendo.2024.1436217*
- Wang X, He M, Jin D, Sun C, Lu H. *Effect of SGLT-2 inhibitors on acute kidney injury in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Diabetol Metab Syndr. 2024 Aug 27;16(1):207. doi: 10.1186/s13098-024-01446-1*

Wnioskodawca w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych opisał wyniki publikacji Wang 2024 z czasopisma *Diabetol Metab Syndr.*, natomiast publikacja Wang 2024 z *Front Endocrinol* ostatecznie nie spełniała kryteriów włączenia do przeglądu wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu włączono jedno badanie kliniczne z randomizacją **EMPEROR-Preserved**, którego metodykę i wyniki opisano w 16 publikacjach pełnotekstowych: Anker 2019, Anker 2020, Anker 2021, Anker 2022a, Anker 2022b, Böhm 2023, Butler 2022a, Butler 2022c, Ferreira 2022a, Ferreira 2024, Filippatos 2022, Packer 2021a, Packer 2021b, Packer 2021d, Rastogi 2024 i Siddiqi 2023 i jednym doniesieniu konferencyjnym Yousef 2022.

Pierwotne wyniki z badania EMPEROR-Preserved zidentyfikowano także w publikacjach z badania EMPEROR-Pooled (metaanaliza indywidualnych danych pacjentów): Butler 2022b, Ferreira 2022b, Packer 2020 i Packer 2021c.

W odniesieniu do badań wtórnych, nie odnaleziono publikacji ukierunkowanej na ocenę terapii empagliflozyną w populacji pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową, LVEF $\geq 50\%$ (HFpEF), natomiast zidentyfikowano 11 prac odpowiadających na szerzej zdefiniowane pytanie kliniczne, zawierających możliwe do wyodrębnienia informacje dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny w HFpEF: Lan 2024, Banerjee 2023, Cheng 2023, Fukuta 2022, Ismayl 2023, Lou 2022, Treewaree 2023, Cheema 2023, Starr 2024, Vaduganathan 2022 i Wang 2022.

W ramach dodatkowych dowodów naukowych przedstawiono również 2 badania RCT: EMPERIAL-Preserved i EMPA-VISION oraz jednoramienne badanie obserwacyjne Kim 2022. Jednak badania te zostały ostatecznie wykluczone z przeglądu badań pierwotnych ze względu na niespełnienie kryterium ocenianych punktów końcowych.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|---|--|---|
| EMPEROR-Preserved <i>Anker 2021</i> <u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim, Eli Lilly | <ul style="list-style-type: none"> - wielośrodkowe, - dwuramienne, - randomizowane, - podwójnie zaślepione, - układ równoległy, - hipoteza: superiority, - okres obserwacji: mediana 26,2 mies. (IQR: 18,1; 33,1); data odcięcia danych: 26.04.2021, - interwencje: Grupa EMP: empagliflozyna (10 mg doustnie 1xdz.) + leczenie standardowe Grupa PLA: placebo + leczenie standardowe | <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat (w Japonii ≥ 20 lat); • Mężczyźni i kobiety; w przypadku kobiet w wieku rozrodczym – gotowość i możliwość stosowania skutecznej antykoncepcji; • Przewlekła niewydolność serca (HF) zdiagnozowana ≥ 3 mies. przed wizytą skryningową, w klasie II-IV NYHA w momencie oceny; • Przewlekła niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową, zdefiniowana jako LVEF $>40\%$, przy braku jakiegokolwiek wcześniejszego wyniku oceny LVEF $\leq 40\%$ w stanie stabilnym; | <u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia kwalifikowanego (ang. adjudicated) zgonu z przyczyny CV lub kwalifikowanej hospitalizacji z powodu HF <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) kwalifikowanych hospitalizacji z powodu HF • Średnioroczna zmiana szacowanej wartości przesączania kłębuszkowego (eGFR) [ang. slope] <u>Pozostałe (nie uwzględnione w hierarchii testów statystycznych)*:</u> |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|----------|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Podwyższone stężenie NT-proBNP w ocenie centralnej: >300 pg/ml u chorych bez migotania przedsionków lub >900 pg/ml u chorych z migotaniem przedsionków; • Obecność ≥ 1 dowodu HF spośród poniższych: <ul style="list-style-type: none"> – choroba strukturalna serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost mięśnia lewej komory serca) udokumentowana w badaniu echokardiograficznym podczas wizyty lub w 6-miesięcznym okresie poprzedzającym wizytę skryningową – udokumentowana hospitalizacja z powodu HF w 12-mies. okresie poprzedzającym wizytę skryningową • Stosowanie doustnych leków moczopędnych, jeżeli zostały pacjentowi zalecone zgodnie z miejscowymi wytycznymi i uznaniem badacza, w stabilnym schemacie dawkowania, utrzymanym przez ≥ 1 tydzień poprzedzający randomizację • BMI < 45 kg/m² podczas wizyty skryningowej <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa EMP: 2 997 w tym: LVEF >40% - <50% - 995 (33,2%) LVEF $\geq 50\%$ - <60% - 1 028 (34,3%) LVEF $\geq 50\%$ - 974 (32,5%)</p> <p>Grupa PLA: 2 991 w tym: LVEF >40% - <50% - 988 (33,0%) LVEF $\geq 50\%$ - <60% - 1 030 (34,4%) LVEF $\geq 50\%$ - 973 (32,5%)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF [składowa I-rzędowego p. k.] • Czas do zgonu z przyczyny CV [składowa I-rzędowego p. k.] • Pogorszenie czynności nerek – złożony punkt końcowy, zdefiniowany jako czas do pierwszego wystąpienia (1) przewlekłej dializoterapii; (2) przeszczepu nerki; (3) trwałego zmniejszenia eGFR, o $\geq 40\%$; lub (4) trwałego spadku eGFR do wartości <15 ml/min/1,73 m² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² lub do <10 ml/min/1,73 m² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR <30 ml/min/1,73 m²; dializoterapię uważano za „przewlekłą” przy częstotliwości dializ ≥ 2 tygodniowo przez ≥ 90 dni; szacowana redukcja w GFR była uznawana za trwałą na podstawie ≥ 2 kolejnych pomiarów przeprowadzonych w okresie obserwacji w laboratorium centralnym, w odstępnie ≥ 30 dni • Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) hospitalizacji bez względu na przyczynę • Czas do zgonu bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita) • Zmiana w kwestionariuszu KCCQ w wyniku klinicznym (KCCQ-CSS; objawy HF i ograniczenia funkcjonowania fizycznego) względem wartości wyjściowej w 52. tyg. • Czas do wystąpienia cukrzycy (zdefiniowanej jako stężenie HbA1c $\geq 6,5\%$ lub zgodnie z diagnozą badacza) u pacjentów z rozpoznaniem stanu przedcukrzycowego (brak cukrzycy w wywiadzie, brak wcześniejszego wystąpienia stężenia HbA1c $\geq 6,5\%$ oraz stężenia HbA1c przed rozpoczęciem leczenia w badaniu $\geq 5,7\%$ i < 6,5%) |
| <p>* W przypadku punktów końcowych całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) hospitalizacji bez względu na przyczynę oraz czas do wystąpienia cukrzycy wyniki dla subpopulacji z LVEF >50% lub $\geq 50\%$ nie były dostępne</p> | | | |

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 13.7.1 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 13.2 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego (bias) w badaniu EMPEROR-Preserved przy użyciu narzędzia Risk of Bias 2. Szczegóły oceny zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Szczegóły oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu EMPEROR-Preserved przeprowadzona przez wnioskodawcę przy użyciu narzędzia ROB 2

| Pytanie | Odpowiedź | Komentarz |
|---|-----------|---|
| Proces randomizacji | | |
| 1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa? | Tak | Randomizację blokową przeprowadzono w stosunku 1:1, z następującymi czynnikami stratyfikacji: region (Ameryka Północna, Ameryka Łacińska, Europa, Azja, inne); obecność cukrzycy; eGFR (<60 / ≥60 ml/min/1,73 m ²); LVEF (<50% / ≥50%) |
| 1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji? | Tak | Randomizacja komputerowa przy użyciu IRT (z ang. Interactive Response Technology) |
| 1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji? | Nie | brak |
| Odstępstwa od zaplanowanej interwencji | | |
| 2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania? | Nie | Podwójnym zaślepieniem objęto pacjentów, badaczy oraz pozostałe osoby zaangażowane w przeprowadzenie lub analizę wyników badania do chwili zamknięcia bazy danych |
| 2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | Nie | Podwójnym zaślepieniem objęto pacjentów, badaczy oraz pozostałe osoby zaangażowane w przeprowadzenie lub analizę wyników badania do chwili zamknięcia bazy danych |
| 2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania? | Nie | brak |
| 2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik? | - | brak |
| 2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami? | - | brak |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji? | Tak | Analiza w populacji ITT (dla oceny jakości życia populacja chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę analizowanych leków) |
| 2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik? | - | brak |
| Brakujące dane dla punktów końcowych | | |
| Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF (CVD/HHF) | | |
| 3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji? | Tak | Pacjenci z kompletną obserwacją w kierunku zdarzeń I-rzędowego p.k. stanowili 97,2% grupy EMP+SoC i 96,9% grupy PLA+SoC. Z obserwacji utracono w tym zakresie odpowiednio 24 (0,8%) i 14 (0,5%) chorych |
| 3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych? | - | brak |
| 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku? | - | brak |
| 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku? | - | brak |
| Ocena jakości życia | | |
| 3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji? | Tak | Pacjenci z kompletną obserwacją w kierunku zdarzeń I-rzędowego p.k. stanowili 97,2% grupy EMP+SoC i 96,9% grupy PLA+SoC. Z obserwacji utracono w tym zakresie odpowiednio 24 (0,8%) i 14 (0,5%) chorych. Dane dla oceny jakości życia były dostępne odpowiednio dla 2817 (94%) i 2846 (95%) pacjentów |
| 3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych? | - | brak |
| 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku? | - | brak |
| 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku? | - | brak |
| Ocena bezpieczeństwa | | |
| 3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji? | Tak | Pacjenci z kompletną obserwacją w kierunku zdarzeń I-rzędowego p.k. stanowili 97,2% grupy EMP+SoC i 96,9% grupy PLA+SoC. Z obserwacji utracono w tym zakresie odpowiednio 24 (0,8%) i 14 (0,5%) chorych. W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono odpowiednio 2996 (99,97%) i 2989 (99,9%) pacjentów |

| | | |
|--|-----|---|
| 3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych? | - | brak |
| 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku? | - | brak |
| 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku? | - | brak |
| Pomiar punktu końcowego | | |
| Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF (CVD/HHF) | | |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia? | Nie | Ze względu na szczegółową definicję i obiektywny charakter I-rzędowego p.k. jego ocenę można uznać za odpowiednią |
| 4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami? | Nie | brak |
| 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | Nie | Podwójnym zaślepieniem objęto pacjentów, badaczy oraz pozostałe osoby zaangażowane w przeprowadzenie lub analizę wyników badania do chwili zamknięcia bazy danych |
| 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego? | - | brak |
| 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego? | - | brak |
| Ocena jakości życia | | |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia? | Nie | W ocenie wykorzystano zwalidowany kwestionariusz kardiomiopatii Kansas City (KCCQ – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire), obejmujący 23 pytania |
| 4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami? | Nie | brak |
| 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | Nie | Podwójnym zaślepieniem objęto pacjentów, badaczy oraz pozostałe osoby zaangażowane w przeprowadzenie lub analizę wyników badania do chwili zamknięcia bazy danych |
| 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego? | - | brak |
| 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego? | - | brak |
| Ocena bezpieczeństwa | | |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia? | Nie | W protokole przyjęto szczegółowe definicje poszczególnych AEs |
| 4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami? | Nie | brak |
| 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | Nie | Podwójnym zaślepieniem objęto pacjentów, badaczy oraz pozostałe osoby zaangażowane w przeprowadzenie lub analizę wyników badania do chwili zamknięcia bazy danych |
| 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego? | - | brak |
| 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego? | - | brak |
| Wybór prezentowanych wyników | | |
| 5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego? | Tak | brak |
| 5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego? | Nie | brak |
| 5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych? | Nie | brak |
| Ogółem | | |
| Niskie | | |

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu EMPEROR-Preserved oceniono jako niskie. Agencja zweryfikowała ocenę badania przeprowadzoną przez wnioskodawcę i nie stwierdziła rozbieżności w ocenie.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Populacja wnioskowana to dorośli chorzy z HF z wyjściową wartością LVEF >50% oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, stanowiąca część populacji ogólnej badania EMPEROR-Preserved, z zawężeniem kryterium odnośnie do wyjściowej wartości LVEF (do badania kwalifikowano chorych z HF z LVEF >40%). W dostępnych publikacjach do badania EMPEROR-Preserved odnaleziono wyniki dla poszukiwanej populacji – chorych z HF z LVEF >50% oraz dla bardzo zbliżonej populacji chorych z LVEF ≥50%. Ze względu na fakt, że były to analizy w podgrupach wyróżnionych w obrębie populacji ogólnej badania, charakteryzowały się zmniejszeniem mocy oraz ograniczonym zakresem ocenianych punktów końcowych. Jednak, wyjściowa wartość LVEF stanowiła czynnik stratyfikacyjny uwzględniony w procesie randomizacji, a ocenę najważniejszych punktów końcowych (w tym pierwszorzędnego punktu końcowego) dla wyróżnionych w ten sposób subpopulacji (LVEF <50% vs LVEF ≥50%) zaplanowano w protokole badania, co zwiększa wiarygodność tych analiz. Wyniki dla podgrupy chorych z HF z LVEF ≥50% (66,9% populacji ITT, N=4005) były dostępne dla pierwszorzędnego punktu końcowego oraz dla najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych, obejmujących ocenę hospitalizacji z powodu HF, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgonów, bez względu na przyczynę oraz jakość życia. Dodatkowo, odnaleziono wyniki przeprowadzonych post-hoc analiz dla podgrupy chorych z LVEF >50% (58,5% populacji ITT, N=3501), zbliżonej do predefiniowanej subpopulacji pacjentów z LVEF ≥50% – wyniki uzyskane w obu wymienionych podgrupach były bardzo podobne.
- Mediana okresu obserwacji w badaniu EMPEROR-Preserved wyniosła nieco ponad 26 mies.; ponieważ jednak oceniane postępowanie terapeutyczne stosowane jest przewlekłe, zatem okres ten mógłby być dłuższy, ale w próbie zastosowano analizę event-driven i w takim właśnie okresie obserwacji wystąpiła liczba zdarzeń wystarczających do wiarygodnej oceny metodami statystycznymi korzyści z dodania empagliflozyny do SoC; natomiast w odniesieniu do długoterminowej oceny bezpieczeństwa wskazać trzeba, że empagliflozyna w dawce 10 mg jest już stosowana w praktyce klinicznej (w tym w Polsce – u chorych z niewydolnością serca ze zredukowaną lub z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową oraz u pacjentów z cukrzycą i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym), a więc profil bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej terapii w rzeczywistej populacji pacjentów jest znany.
- W ramach oceny ciągłych punktów końcowych w analizie jakości życia włączonego badania RCT nie podano wartości końcowych dla poszczególnych grup interwencji; autorzy zaznaczyli też, że takie dane zebrano dla obserwacji wynoszącej do 12 miesięcy, gdyż ich interpretacja z okresu dłuższego niż rok byłaby utrudniona z powodu współwystępującego ryzyka zgonu i innych poważnych zdarzeń.
- Część danych pochodzi z publikacji prezentujących dane zbiorcze dla badań EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved – możliwość ekstrakcji pierwotnych wyników pochodzących tylko z tego drugiego badania była w przypadku tego rodzaju publikacji niejednokrotnie ograniczona.
- Odnośnie analiz w podgrupach przeprowadzonych dla poszczególnych punktów końcowych należy zaznaczyć, że liczebność próby EMPEROR-Preserved była szacowana dla uzyskania odpowiedniej mocy statystycznej w populacji ITT badania, a nie w podgrupach, wobec czego brak istotności statystycznej wyników uzyskiwanych w niektórych podgrupach nie może być interpretowany jako brak efektu empagliflozyny, a utrata mocy statystycznej by go potwierdzić; dodatkowo niewielka liczebność niektórych podgrup może być związana z ryzykiem losowych fluktuacji wyniku.
- Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono jedynie w populacji ITT (z wyjątkiem analizy wczesnej zmiany wartości eGFR w pierwszych 4 tygodniach leczenia), niemniej docelowa subpopulacja (LVEF ≥50%/>50%) stanowiła większość ocenianej grupy chorych (LVEF ≥50%: 66,9% populacji ITT, LVEF >50%: 58,5% populacji), a wartość LVEF nie powinna mieć wpływu na profil bezpieczeństwa ocenianego leku. Zaobserwowany profil działań niepożądanych był zgodny z dotychczasową wiedzą na ten temat.
- W analizie ryzyka występowania hospitalizacji z powodu niewydolności serca (pierwszej i kolejnych) przeprowadzonej w podgrupach wyróżnionych według wyjściowej wartości LVEF w wąsko zdefiniowanych zakresach wartości (co 5 p.p.) odnotowano zwiększenie ryzyka zdarzeń z wybranych grup chorych: z LVEF ≥65% do <70% i z LVEF ≥67,5% do 72,5%. Te i inne analizy wskazywały też na brak korzystnego efektu ocenianego leczenia (wartości HR bliskie jedności) u chorych z LVEF ≥60%, LVEF ≥60% do <65% i LVEF ≥65%. Jednocześnie ryzyko całkowite HHF pozostawało wyraźnie zmniejszone w niewielkich podgrupach pacjentów z najwyższymi wartościami LVEF: ≥70% i >72,5%. Przyczyny opisanej wyżej niespójności efektu empagliflozyny w odniesieniu do HHF zostały poddane szczegółowej analizie przez Europejską Agencję Leków (EMA) w ramach procedury rejestracyjnej (EPAR Jardiance HFpEF 2022). W podziale populacji badania EMPEROR-Preserved na podgrupy wg liczby HHF (1/2/3/4) liczba zdarzeń

w grupie empagliflozyny była niższa niż w grupie kontrolnej w każdej z wyodrębnionych podgrup, z wyjątkiem chorych z ≥ 4 zdarzeniami HHF, w której liczby HHF były wyrównane pomiędzy grupami EMP i placebo. Z kolei w subpopulacji chorych z ≥ 4 HHF liczby zdarzeń były zbliżone w grupie EMP vs placebo w większości podgrup wg wyjściowej wartości LVEF, z wyjątkiem podgrupy z ≥ 4 zdarzeniami HHF i LVEF od 65% do $<70\%$ (6 pacjentów w grupie EMP miało 31 zdarzeń, a 1 pacjent w grupie placebo – 5) – co wpłynęło w sposób istotny na wynik oceny całkowitej liczby HHF w podgrupie z LVEF od 65% do $<70\%$. Ostatecznie, mając również na uwadze brak pogorszenia wyników w podgrupie z LVEF $>70\%$, EMA uznała, że omawiane, niekorzystne wyniki oceny omawianego II-rzędowego punktu końcowego mogą być dziełem przypadku i nie wspierają wniosku o pogorszonej skuteczności empagliflozyny u chorych z wyższymi wartościami LVEF (EPAR Jardiance HFpEF 2022). Ocenę tę potwierdzono pozytywną rekomendacją Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) EMA i decyzją Komisji Europejskiej o rejestracji produktu leczniczego Jardiance w leczeniu objawowej przewlekłej HF, w tym HFpEF, bez ograniczeń dotyczących frakcji wyrzutowej (ChPL Jardiance).

- Populację wnioskowaną stanowią dorośli pacjenci z HFpEF, z objawami choroby w klasie II-IV NYHA utrzymującymi się pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach. Do badania rekrutowano pacjentów otrzymujących leczenie standardowe. Nie sprecyzowano jakie grupy leków powinny być stosowane, jednak zdecydowana większość pacjentów włączonych do porównywanych grup (EMP+SoC vs PLA+SoC) była leczona: ACEi/ARB +/- ARNi (81,0% vs 80,4%), beta-blokerami (86,7% vs 85,9%), diuretykami (86%), w związku z czym populacja włączona do badania, pod względem stosowanego leczenia dobrze odpowiadała populacji wnioskowanej.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu Siddiqi 2023, oceny średniej zmiany wyników KCCQ w podgrupach dokonano post hoc. W badaniu tym nie gromadzono długoterminowych danych dotyczących stanu zdrowia;
- W badaniu opisanym w publikacji Anker 2022a pomiarów frakcji wyrzutowej nie przeprowadzono w laboratorium centralnym, w związku z czym czynność ta podlegała naturalnej zmienności praktyki klinicznej. Porównanie skuteczności różnych terapii u pacjentów z LVEF $\geq 50\%$ (lub podobnym zakresem frakcji wyrzutowej) należy interpretować ostrożnie, biorąc pod uwagę różnice w charakterystyce pacjentów i projektach różnych badaniach;
- Analizę w publikacji Anker 2022b przeprowadzono przy użyciu punktów końcowych, które nie zostały predefiniowane w badaniu EMPEROR-Preserved, a publikacja przedstawia wyniki oceny I-rzędowego punktu końcowego po jego redefinicji, wg definicji zastosowanej w badaniu DELIVER, oceniającym inny lek z grupy inhibitorów SGLT2, tj. dapagliflozynę w populacji pacjentów z HFpEF i HFmrEF. Warto odnotować, że w porównaniu do badania EMPEROR-Preserved w badaniu DELIVER na początku leczenia było więcej pacjentów z hospitalizacją z powodu HF w wywiadzie (26% w badaniu DELIVER vs 23% w badaniu EMPEROR-Preserved w ciągu ostatnich 12 mies.), więcej pacjentów z chorobą wieńcową (50,5% vs 35%) i mniej pacjentów w klasie II NYHA (75% vs 82%), co sugeruje, że pacjenci włączeni do badania DELIVER byli prawdopodobnie w nieco gorszym stanie;
- Badanie Böhm 2023 było analizą post-hoc badania randomizowanego, a randomizacja nie była stratyfikowana według SBP. Rozkład SBP w grupach HFpEF i EMPEROR-Preserved różni się od rozkładu HFmrEF i EMPEROR-Reduced przy raczej małej liczbie pacjentów z niskim wyjściowym SBP.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją, EMPEROR-Preserved, które spełniło kryteria włączenia zastosowane w wykonanym przeglądzie systematycznym; była to jednak wiarygodna próba kliniczna o wystarczającym okresie obserwacji, odpowiednio reprezentatywna i liczna – przeprowadzone zostało w ponad 600 ośrodkach z całego świata na próbie blisko 6 000 pacjentów – badanie było podwójnie zaślepienie i uzyskało wysoką ocenę jakości metodologicznej zarówno w analizie za pomocą skali Jadad, jak i przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczność praktyczną EMP w ocenianym wskazaniu, wnioskodawca co prawda odnalazł 1 badania obserwacyjne (Kim 2022), jednak zostało ono wykluczone z przeglądu badań pierwotnych ze względu na niespełnienie kryterium ocenianych punktów końcowych –

w badaniu oceniano wyłącznie jeden punkt końcowy, nieujęty w kryteriach włączenia jako istotny klinicznie punkt końcowy (wpływ terapii EMP na stosowaną dawkę diuretyków);

- W analizie klinicznej wnioskodawcy nie określono wartości MCID (minimalna różnica istotna klinicznie, ang. minimal clinically important difference) dla niektórych punktów końcowych, m. in. eGFR slope czy pomiarów w skali KCCQ, co utrudnia interpretację wyników;
- Wyodrębnianie z ogólnej populacji pacjentów mniej licznych podgrup pod względem wartości LVEF mogło skutkować zmniejszeniem mocy statystycznej;
- Populację wnioskowaną stanowią dorośli pacjenci z HFpEF, czyli formalnie pacjenci w wieku >18 lat, natomiast średnia wieku pacjentów przyjmujących empagliflozynę w badaniu EMPEROR-Preserved wynosiła 71,8 (+/- 9,3) lat.
- Analiza bezpieczeństwa obejmująca raportowane zdarzenia niepożądane odnosi się jedynie do populacji ITT z badania EMPEROR-Preserved, czyli populacji szerszej niż wnioskowana obejmującej pacjentów z LVEF >40%.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu pochodzą z jednego badania RCT EMPEROR-Preserved. Średnia wartość LVEF zarówno w grupie empagliflozyny jak i w grupie placebo wyniosła 54,3±8,8%.

Liczebność podgrup wyodrębnionych ze względu na wartość LVEF kształtował się następująco:

Grupa empagliflozyny:

- LVEF >40% - <50% - 995 pacjentów (33,2%),
- LVEF ≥50% - <60% - 1 028 pacjentów (34,3%),
- LVEF ≥50% - 974 pacjentów (32,5%).

Grupa placebo:

- LVEF >40% - <50% - 988 pacjentów (33,0%),
- LVEF ≥50% - <60% - 1 030 pacjentów (34,4%),
- LVEF ≥50% - 973 pacjentów (32,5%).

Do analizy skuteczności klinicznej wnioskodawca ekstrahował dane dla punktów końcowych, w przypadku których zidentyfikowano wyniki dla poszukiwanej populacji – pacjentów z HFpEF, z wyjściową LVEF >50% lub ≥50%. Ekstrahowano również wyniki w podgrupach ocenianej populacji z LVEF >50% lub ≥50%.

Wnioskodawca przedstawił również wyniki dla w populacji ITT (szerszej obejmującej populację docelową) oraz subpopulacji dopełniającej poszukiwaną podgrupę (LVEF 41–49%), jednak w niniejszej AWA zamieszczono wyłącznie wyniki dotyczące populacji docelowej (LVEF >50%).

Wyniki, gdzie stwierdzono przewagę empagliflozyny wyróżniono kolorem zielonym, natomiast wyniki z przewagą komparatora wyróżniono kolorem czerwonym.

Wyniki istotne statystycznie ($p < 0,05$) zaznaczano w tabelach pogrubioną czcionką.

Pierwszorzędownym wynikiem badania EMPEROR-Preserved był złożony punkt końcowy: zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (zgon CV) lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF), z uwzględnieniem wyłącznie zdarzeń „kwalifikowanych” (ang. adjudicated), analizowany jako czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia.

W świetle potencjalnego ujednoczenia wskazań dla obu flozyn, tj. empagliflozyny i dapagliflozyny należy odnotować, że skuteczność empagliflozyny wykazano w całej populacji ITT badania EMPEROR-Preserved (pacjenci z LVEF >40%), badanie to zostało uwzględnione również na potrzeby oceny poprzedniego wniosku

refundacyjnego dla Jardiance, gdzie populację docelową stanowili pacjenci z LVEF >40%. Wyniki dla tej populacji wykazały przewagę empagliflozyny nad placebo m. in. w przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego jakim był złożony punkt końcowy – zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF, HR=0,79 [95%CI: 0,69-0,90], p<0,001. Efekt ten wiązał się głównie z niższym ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Również łączna liczba hospitalizacji z powodu niewydolności serca była mniejsza w grupie empagliflozyny niż w grupie placebo (407 vs 541; HR=0,73 [95%CI: 0,61-0,88], p<0,001).

- **Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF (CVD/HHF)**

Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na złożony I-rzędowy punkt końcowy, tj. ryzyko zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacji z powodu HF w podgrupach wyodrębnionych według wyjściowych wartości LVEF, w tym w poszukiwanej podgrupie z LVEF >50% (lub zbliżonej, z LVEF ≥50%). Zidentyfikowano również szereg dodatkowych analiz, oceniających zależność wpływu leczenia empagliflozyną I-rzędowego punktu końcowego od wyjściowej wartości LVEF w inaczej zdefiniowanych podgrupach, niż w analizie predefiniowanej (inne granice przedziałów, zróżnicowany zakres przedziałów), które również zamieszczono w tabeli.

Tabela 13. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF (pierwszorzędowy punkt końcowy); EMP+SoC vs PLA+SoC; badanie EMPEROR-Preserved – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.

| Populacja | EMP+SoC | | PLA+SoC | | HR (95% CI) [^] | p [#] |
|--|-------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|--|----------------|
| | n/N (%) | n zdarzeń/ 100 p-y | n/N (%) | n zdarzeń/ 100 p-y | | |
| Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na podgrupy (Anker 2022a) | | | | | | |
| LVEF ≥50% | 270/2002 (13,5%*) | 6,7 | 318/2003 (15,9%*) | 8,0 | 0,83 (0,71; 0,98), p=0,024 | 0,27 |
| Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na podgrupy (Anker 2021) | | | | | | |
| LVEF ≥50% do <60% | 138/1028 (13,4%) | bd. | 173/1030 (16,8%) | bd. | 0,80 (0,64; 0,99) | bd. |
| LVEF ≥60% | 132/974 (13,6%) | bd. | 145/973 (14,9%) | bd. | 0,87 (0,69; 1,10) | |
| Analiza dodatkowa w podgrupie z LVEF >50% (Anker 2022a)† | | | | | | |
| LVEF >50% (n/N = 507/3501) | bd. | bd. | Bd. | bd. | 0,82 (0,69; 0,98), p = 0,0263 | – |
| Podgrupy wg LVEF w ramach subpopulacji z LVEF ≥50% lub węższej | | | | | | |
| Wyjściowa wartość LVEF – kategorie co 5 p.p. (Anker 2022a) | | | | | | |
| LVEF ≥50% do <55% | 76/504 (15,1%*) | 7,5 | 97/545 (17,8%*) | 9,0 | 0,86 (0,64; 1,17) | 0,91 |
| LVEF ≥55% do <60% | 62/524 (11,8%*) | 5,9 | 76/485 (15,7%*) | 7,9 | 0,74 (0,53; 1,04) | |
| LVEF ≥60% do <65% | 72/546 (13,2%*) | 6,5 | 85/536 (15,9%*) | 8,0 | 0,80 (0,58; 1,10) | |
| LVEF ≥65% do <70% | 41/263 (15,6%*) | 8,1 | 32/283 (11,3%*) | 5,8 | 1,34 (0,84; 2,12) | |
| LVEF ≥70% | 19/165 (11,5%*) | 5,6 | 28/154 (18,2%*) | 9,4 | 0,57 (0,32; 1,02) | |
| Wyjściowa wartość LVEF – kategorie co 10 p.p. z badania EMPEROR-Pooled (Butler 2022b)† | | | | | | |
| LVEF ≥55 do <65% | 134/1071 (12,5%*) | bd. | 161/1021 (15,8%*) | bd. | 0,78 (0,62; 0,97) | 0,30‡ |
| LVEF ≥65% | 60/428 (14,0%*) | bd. | 60/437 (13,7%*) | bd. | 0,98 (0,68; 1,40) | |
| Wyjściowa wartość LVEF – kategorie co 5 p.p., inaczej zdefiniowane przedziały, EMPEROR-Pooled (Butler 2022b)† | | | | | | |
| LVEF ≥52,5% do 57,5% (n/N = 160/1009) | bd. | bd. | bd. | bd. | 0,76 (0,55; 1,03) | bd. |
| LVEF ≥57,5% do 62,5% (n/N = 147/1122) | bd. | bd. | Bd. | bd. | 0,77 (0,56; 1,06) | |
| LVEF ≥62,5% do 67,5% (n/N = 95/658) | bd. | bd. | bd. | bd. | 1,04 (0,70; 1,56) | |
| LVEF ≥67,5% do 72,5% (n/N = 44/301) | bd. | bd. | bd. | bd. | 1,10 (0,61; 1,99) | |
| LVEF >72,5% (n/N = 23/147) | bd. | bd. | bd. | bd. | 0,38 (0,16; 0,92) | |

* p interakcji
* obliczono na podstawie dostępnych danych;
[^] wynik analizy regresji wieloczynnikowej (model Cox'a);
[†] analiza post-hoc;
[‡] dane z publikacji Anker 2022a
p-y – pacjento-lata (ang. patient-years)

W subpopulacji z wyjściową wartością LVEF $\geq 50\%$ leczenie empagliflozyną związane było z istotnym statystycznie ($p=0,024$) zmniejszeniem ryzyka wystąpienia I-rzędowego punktu końcowego tego badania, tj. hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej, o 17% względem placebo dodanego do SoC; HR=0,83 (95%CI: 0,71; 0,98). Nie wykazano istotnej statystycznie interakcji efektu leczenia z wyjściową wartością LVEF ($p=0,27$). W dodatkowej analizie pacjentów z wyjściową LVEF $>50\%$ uzyskano zbliżony wynik: HR=0,82 (95%CI: 0,69; 0,98), $p=0,0263$.

Analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%/>50\%$

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na ryzyko zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacji z powodu HF w podgrupach wyodrębnionych w ramach ocenianej populacji z LVEF $>50\%$ (lub zbliżonej, z LVEF $\geq 50\%$).

Tabela 14. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF (pierwszorzędowy punkt końcowy); EMP+SoC vs PLA+SoC; badanie EMPEROR-Preserved – analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$.

| Populacja | EMP+SoC | | PLA+SoC | | HR (95% CI) | p trendu |
|--|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|--------------------------|----------|
| | n/N (%) | n zdarzeń/ 100 p-y | n/N (%) | n zdarzeń/ 100 p-y | | |
| Wyjściowe stosowanie leków z grupy MRA (Ferreira 2022a)^s | | | | | | |
| Nie | 165/1339 (12,3%) | 6,1 | 214/1346 (15,9%) | 8,0 | 0,75 (0,61; 0,92) | 0,12 |
| Tak | 105/663 (15,8%) | 8,1 | 104/657 (15,8%) | 8,2 | 0,99 (0,75; 1,29) | |

W eksploracyjnej analizie wg wyjściowego stosowania leków z grupy MRA efekt empagliflozyny był ograniczony do pacjentów niestosujących MRA, przy nieistotnej statystycznie interakcji ($p=0,12$).

Wyniki w podgrupach z podziałem na płeć, wskazują, że efekt empagliflozyny w postaci redukcji ryzyka CVD lub HHF był generalnie spójny u obu płci, jakkolwiek wyniki u mężczyzn z LVEF $\geq 60\%$ lub $\geq 65\%$ sugerują zmniejszenie efektu w tej podgrupie (szczegółowe wyniki w tab. 17 w AK wnioskodawcy)

- **Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (CVD)**

Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na ryzyko zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej w podgrupach wyodrębnionych według wyjściowych wartości LVEF.

Tabela 15. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej; EMP+SoC vs PLA+SoC; EMPEROR-Preserved – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.

| Populacja | EMP+SoC | | PLA+SoC | | HR (95% CI) [^] | p interakcji |
|---|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------------------|--------------|
| | n/N (%) | n zdarzeń/ 100 p-y | n/N (%) | n zdarzeń/ 100 p-y | | |
| Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na podgrupy (Anker 2022a) | | | | | | |
| LVEF $\geq 50\%$ | 126/2002 (6,3%*) | 3,0 | 144/2003 (7,2%*) | 3,4 | 0,89 (0,70; 1,13), $p = 0,34$ | 0,88 |
| Analiza dodatkowa w podgrupie z LVEF $>50\%$ (Anker 2022a)† | | | | | | |
| LVEF $>50\%$ (n/N = 226/3501) | bd. | Bd. | Bd. | Bd. | 0,90 (0,69; 1,17), $p = 0,43$ | – |
| Podgrupy wg LVEF w ramach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$ lub węższej | | | | | | |
| Wyjściowa wartość LVEF – kategorie co 5 p.p. (Anker 2022a) | | | | | | |
| LVEF $\geq 50\%$ do $<55\%$ | 38/504 (7,5%*) | 3,6 | 53/545 (9,7%*) | 4,5 | 0,82 (0,54; 1,25) | 0,75 |
| LVEF $\geq 55\%$ do $<60\%$ | 28/524 (5,3%*) | 2,5 | 32/485 (6,6%*) | 3,1 | 0,85 (0,51; 1,41) | |
| LVEF $\geq 60\%$ do $<65\%$ | 37/546 (6,8%*) | 3,2 | 33/536 (6,2%*) | 2,9 | 1,15 (0,72; 1,84) | |
| LVEF $\geq 65\%$ do $<70\%$ | 15/263 (5,7%*) | 2,7 | 16/283 (5,7%*) | 2,7 | 0,92 (0,46; 1,87) | |
| LVEF $\geq 70\%$ | 8/165 (4,8%*) | 2,2 | 10/154 (6,5%*) | 3,1 | 0,66 (0,26; 1,68) | |
| Wyjściowa wartość LVEF – kategorie co 10 p.p. z badania EMPEROR-Pooled (Butler 2022b)† | | | | | | |
| LVEF ≥ 55 do $<65\%$ | 65/1071 (6,1%*) | bd. | 65/1021 (6,4%*) | bd. | 0,99 (0,70; 1,40) | bd. |

| Populacja | EMP+SoC | | PLA+SoC | | HR (95% CI) [^] | p interakcji |
|-----------|----------------|-----------------------|----------------|-----------------------|--------------------------|--------------|
| | n/N (%) | n zdarzeń/ 100 p-y | n/N (%) | n zdarzeń/ 100 p-y | | |
| LVEF ≥65% | 23/428 (5,4%*) | bd. | 26/437 (5,9%*) | bd. | 0,83 (0,47; 1,45) | |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
[^] wynik analizy regresji wieloczynnikowej (model Cox'a);
[†] analiza post-hoc

Wpływ empagliflozyny na ryzyko CVD zasadniczo nie był uzależniony od wyjściowej wartości LVEF. W predefiniowanej analizie w subpopulacji z LVEF ≥50% oraz dodatkowej analizie w subpopulacji z LVEF >50%, redukcja ryzyka CVD wyniosła: odpowiednio HR=0,89 (95%CI: 0,70; 1,13) i 0,90 (95%CI: 0,69; 1,17). Testy interakcji nie wskazywały na zależność ocenianego wyniku od wyjściowej wartości LVEF.

Analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF ≥50%/>50%

Wyniki analizy podgrup według płci mogą sugerować redukcję ryzyka CVD u mężczyzn z LVEF w zakresie od 50% do <60% (HR=0,76), jednak testy interakcji nie potwierdzają istnienia zależności pomiędzy płcią i wyjściową wartością LVEF a wpływem empagliflozyny na analizowany punkt końcowy; p=0,833 (szczegółowe wyniki w tab. 20 AK wnioskodawcy).

- **Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF), pierwsza**

Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na ryzyko wystąpienia pierwszej w okresie obserwacji badania hospitalizacji z powodu HF w podgrupach wyodrębnionych według wyjściowych wartości LVEF.

Tabela 16. Hospitalizacja z powodu HF, pierwsza; EMP+SoC vs PLA+SoC; EMPEROR-Preserved – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.

| Populacja | EMP+SoC | | PLA+SoC | | HR (95% CI) [^] | p interakcji |
|--|------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|--|--------------|
| | n/N (%) | n zdarzeń/ 100 p-y | n/N (%) | n zdarzeń/ 100 p-y | | |
| Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na podgrupy (Anker 2022a) | | | | | | |
| LVEF ≥50% | 182/2002 (9,1%*) | 4,5 | 226/2003 (11,3%*) | 5,7 | 0,78 (0,64; 0,95), p = 0,013 NNT = 44 (24; 248) | 0,093 |
| Analiza dodatkowa w podgrupie z LVEF >50% (Anker 2022a)[†] | | | | | | |
| LVEF >50% (n/N = 357/3501) | bd. | Bd. | Bd. | Bd. | 0,79 (0,64; 0,97), p = 0,0242 | – |
| Podgrupy wg zakresów z badania PARAGON-HF (Packer 2021d)[†] | | | | | | |
| LVEF >42,5% do ≤52,5% (N = 2340) | bd. | Bd. | Bd. | Bd. | 0,65 (0,50; 0,85) | bd. |
| LVEF >52,5% do ≤62,5% (N = 2130) | bd. | Bd. | Bd. | Bd. | 0,68 (0,51; 0,89) | |
| LVEF >62,5% (N = 1106) | bd. | Bd. | Bd. | Bd. | Bd., NS [‡] | |
| Podgrupy wg LVEF w ramach subpopulacji z LVEF ≥50% lub węższej | | | | | | |
| Wyjściowa wartość LVEF – kategorie co 5 p.p. (Anker 2022a) | | | | | | |
| LVEF ≥50% do <55% | 44/504 (8,7%*) | 4,3 | 63/545 (11,6%*) | 5,8 | 0,78 (0,53; 1,15) | 0,51 |
| LVEF ≥55% do <60% | 43/524 (8,2%*) | 4,1 | 59/485 (12,2%*) | 6,1 | 0,64 (0,43; 0,95) | |
| LVEF ≥60% do <65% | 47/546 (8,6%*) | 4,3 | 59/536 (11%*) | 5,6 | 0,75 (0,51; 1,09) | |
| LVEF ≥65% do <70% | 33/263 (12,5%*) | 6,5 | 22/283 (7,8%*) | 4,0 | 1,55 (0,90; 2,65) | |
| LVEF ≥70% | 15/165 (9,1%*) | 4,4 | 23/154 (14,9%*) | 7,8 | 0,55 (0,29; 1,06) | |
| Wyjściowa wartość LVEF – kategorie co 10 p.p. z badania EMPEROR-Pooled (Butler 2022b)[†] | | | | | | |
| LVEF ≥55 do <65% | 90/1071 (8,4%*) | bd. | 118/1021 (11,6%*) | bd. | 0,70 (0,53; 0,92) | 0,32 |
| LVEF ≥65% | 48/428 (11,2%*) | bd. | 45/437 (10,3%*) | bd. | 1,05 (0,70; 1,58) | |

| Populacja | EMP+SoC | | PLA+SoC | | HR (95% CI) [^] | p interakcji |
|--|---------|-----------------------|---------|-----------------------|--------------------------|--------------|
| | n/N (%) | n zdarzeń/ 100 p-y | n/N (%) | n zdarzeń/ 100 p-y | | |
| * obliczone na podstawie dostępnych danych; [^] wynik analizy regresji wieloczynnikowej (model Cox'a); [†] analiza post-hoc; [‡] wynik zaprezentowany wyłącznie graficznie, nie podano wartości liczbowych; wartość HR mieściła się w zakresie pomiędzy 0,9 a 1, z 95% CI zawierającym wartość 1 | | | | | | |

W subpopulacji z wyjściową wartością LVEF $\geq 50\%$ leczenie empagliflozyną związane było z istotnym statystycznie ($p=0,013$) zmniejszeniem ryzyka wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca (pierwszej), o 22% względem placebo dodanego do SoC; HR=0,78 (95%CI: 0,64; 0,95); NNT=44 (95%CI: 24; 248). Nie wykazano istotnej statystycznie interakcji efektu leczenia z wyjściową wartością LVEF ($p=0,093$). W dodatkowej analizie pacjentów z wyjściową LVEF $>50\%$ uzyskano zbliżony wynik: HR=0,79 (95%CI: 0,64; 0,97), $p=0,0263$.

Wyniki pozostałych zidentyfikowanych analiz w podgrupach według wyjściowej wartości LVEF, w inaczej zdefiniowanych zakresach wskazywały na brak różnic pomiędzy grupami.

Analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$ / $>50\%$

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na ryzyko pierwszej hospitalizacji z powodu HF w podgrupach wyodrębnionych w ramach ocenianej populacji z LVEF $>50\%$ (lub zbliżonej, z LVEF $\geq 50\%$).

Tabela 17. Hospitalizacja z powodu HF, pierwsza; EMP+SoC vs PLA+SoC; EMPEROR-Preserved – analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$.

| Populacja | EMP+SoC | | PLA+SoC | | HR (95% CI) | p trendu |
|--|-----------------|-----------------------|------------------|-----------------------|--------------------------|----------|
| | n/N (%) | n zdarzeń/ 100 p-y | n/N (%) | n zdarzeń/ 100 p-y | | |
| Wyjściowe stosowanie leków z grupy MRA (Ferreira 2022a)[§] | | | | | | |
| Nie | 102/1339 (7,6%) | 3,7 | 146/1346 (10,8%) | 5,5 | 0,67 (0,52; 0,87) | 0,069 |
| Tak | 80/663 (12,1%) | 6,2 | 80/657 (12,2%) | 6,3 | 0,98 (0,72; 1,33) | |

W eksploracyjnej analizie wg wyjściowego stosowania leków z grupy MRA efekt empagliflozyny był ograniczony do pacjentów niestosujących MRA, przy możliwej interakcji ($p=0,069$).

Efekt empagliflozyny w postaci redukcji ryzyka HHF u chorych z LVEF $\geq 50\%$ występował zarówno u mężczyzn jak i u kobiet, przy zauważalnym osłabieniu korzystnego efektu leczenia u chorych z wyższymi wartościami LVEF: u obu płci u chorych z LVEF $\geq 65\%$ w analizie Butler 2022b oraz wyłącznie u mężczyzn z LVEF $\geq 60\%$ w analizie Butler 2022c. Szczegółowe wyniki zamieszczono w tab. 23 AK wnioskodawcy.

- Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF), pierwsza i kolejne**

Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na ryzyko wystąpienia w okresie obserwacji badania pierwszej, jak i kolejnych hospitalizacji z powodu HF w podgrupach wyodrębnionych według wyjściowych wartości LVEF.

Tabela 18. Hospitalizacja z powodu HF (HHF), pierwsza i kolejne; EMP+SoC vs PLA+SoC; EMPEROR-Preserved – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.

| Populacja | EMP+SoC | | PLA+SoC | | HR (95% CI) | p interakcji |
|--|-------------|-----------------------|-------------|-----------------------|---|--------------|
| | n zdarzeń/N | n zdarzeń/ 100 p-y | n zdarzeń/N | n zdarzeń/ 100 p-y | | |
| Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na podgrupy (Anker 2022a) | | | | | | |
| LVEF $\geq 50\%$ | 285/2002 | 6,8 | 332/2003 | 7,9 | 0,83 (0,66; 1,04), p = 0,11 NNT = 38 (15; 68) | 0,060 |
| Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na podgrupy (Packer 2021a) | | | | | | |
| LVEF $\geq 50\%$ do <60 | 129/1028 | bd. | 182/1030 | bd. | 0,66 (0,48; 0,91) | 0,008 |
| LVEF $\geq 60\%$ | 156/974 | bd. | 150/973 | bd. | 1,05 (0,76; 1,46) | |

| Populacja | EMP+SoC | | PLA+SoC | | HR (95% CI) | p interakcji |
|--|-------------|-----------------------|-------------|-----------------------|--------------------------------|--------------|
| | n zdarzeń/N | n zdarzeń/ 100 p-y | n zdarzeń/N | n zdarzeń/ 100 p-y | | |
| Analiza dodatkowa w podgrupie z LVEF >50% (Anker 2022a)† | | | | | | |
| LVEF >50% (n/N = 778/3501) | bd. | Bd | bd. | Bd. | 0,82 (0,64; 1,04), p = 0,11 | – |
| Podgrupy wg LVEF w ramach subpopulacji z LVEF ≥50% lub węższej | | | | | | |
| Wyjściowa wartość LVEF – kategorie co 5 p.p. (Anker 2022a) | | | | | | |
| LVEF ≥50% do <55% | 58/504 | bd. | 91/545 | bd. | 0,70 (0,45; 1,09) | 0,29 |
| LVEF ≥55% do <60% | 71/524 | bd. | 91/485 | bd. | 0,62 (0,40; 0,96) | |
| LVEF ≥60% do <65% | 69/546 | bd. | 70/536 | bd. | 1,04 (0,67; 1,63) | |
| LVEF ≥65% do <70% | 64/263 | bd. | 37/283 | bd. | 1,81 (1,02; 3,21) | |
| LVEF ≥70% | 23/165 | bd. | 43/154 | bd. | 0,41 (0,20; 0,86) | |
| Wyjściowa wartość LVEF – kategorie co 10 p.p. z badania EMPEROR-Pooled (Butler 2022b)† | | | | | | |
| LVEF ≥55 do <65% | 140/1071 | bd. | 161/1021 | bd. | 0,81 (0,59; 1,10) | 0,35‡ |
| LVEF ≥65% | 87/428 | bd. | 80/437 | bd. | 1,03 (0,67; 1,60) | |
| Wyjściowa wartość LVEF – kategorie co 5 p.p., inaczej zdefiniowane przedziały, EMPEROR-Pooled (Butler 2022b)† | | | | | | |
| LVEF ≥52,5% do 57,5% (n/N = 159/1009) | bd. | Bd. | Bd. | Bd. | 0,63 (0,41; 0,97) | bd. |
| LVEF ≥57,5% do 62,5% (n/N = 149/1122) | bd. | Bd. | Bd. | Bd. | 0,87 (0,57; 1,33) | |
| LVEF ≥62,5% do 67,5% (n/N = 115/658) | bd. | Bd. | Bd. | Bd. | 1,62 (0,96; 2,72) | |
| LVEF ≥67,5% do 72,5% (n/N = 66/301) | bd. | Bd. | Bd. | Bd. | 0,94 (0,46; 1,92) | |
| LVEF >72,5% (n/N = 26/147) | bd. | Bd. | Bd. | Bd. | 0,13 (0,03; 0,48) | |
| ^ analiza w modelu joint frailty | | | | | | |

W subpopulacji z wyjściową wartością LVEF ≥50% całkowita częstość HHF była liczbowo niższa w grupie leczonej empagliflozyną, w porównaniu z grupą kontrolną (6,8 vs 7,9 zdarzeń na 100 pacjento-lat): HR=0,83 (95%CI: 0,66; 1,04), jednak różnice nie były istotne statystycznie (p=0,11). W przypadku tego punktu końcowego wynik testu interakcji wskazywał na możliwą zależność pomiędzy wyjściową wartością LVEF a efektem empagliflozyny (p=0,060). Zbliżony wynik uzyskano także w podgrupie z LVEF >50%: HR=0,82 (95%CI: 0,64; 1,04), p=0,11.

Wyniki analiz w podgrupach według wyjściowej wartości LVEF w wąsko zdefiniowanych zakresach wartości (co 5 p.p.), wykazały istotne statystycznie zwiększenie ryzyka pierwszej i kolejnych HHF u chorych leczonych empagliflozyną z wyjściową wartością LVEF w zakresie ≥65% do <70% (HR=1,81; Anker 2022a).

Te i inne analizy wskazywały też na brak korzystnego efektu ocenianego leczenia (wartości HR bliskie jedności) u chorych z LVEF ≥60% (Packer 2021a), LVEF ≥60% do <65% (Anker 2022a) i LVEF ≥65% (Butler 2022b). Jednocześnie ryzyko całkowite HHF pozostawało istotnie statystycznie zmniejszone w niewielkich podgrupach pacjentów z najwyższymi wartościami LVEF: ≥70% (HR=0,41; Anker 2022a) i >72,5% (HR=0,13; Butler 2022b). Testy interakcji, przeprowadzone w poszczególnych analizach dawały zróżnicowane wyniki; istotną statystycznie interakcję efektu empagliflozyny z wyjściową wartością LVEF (p=0,008) stwierdzono w analizie Packer 2021a wyodrębniającej trzy podgrupy (obok LVEF 41-49%, podgrupy LVEF ≥50% do <60 i LVEF ≥60%).

Analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF ≥50%/>50%

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na ryzyko pierwszej i kolejnych hospitalizacji z powodu HF w podgrupach wyodrębnionych w ramach ocenianej populacji z LVEF >50% (lub zbliżonej, z LVEF ≥50%).

Tabela 19. Hospitalizacja z powodu HF, pierwsza i kolejne; EMP+SoC vs PLA+SoC; EMPEROR-Preserved – analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$.

| Populacja | EMP+SoC | | PLA+SoC | | HR (95% CI) | p trendu |
|---|-------------|-------------------|-------------|-------------------|--------------------------|--------------|
| | n zdarzeń/N | n zdarzeń/100 p-y | n zdarzeń/N | n zdarzeń/100 p-y | | |
| Wyjściowe stosowanie leków z grupy MRA (Ferreira 2022a)[§] | | | | | | |
| Nie | 152/1339 | bd. | 215/1346 | bd. | 0,64 (0,48; 0,85) | 0,009 |
| Tak | 133/663 | bd. | 117/657 | bd. | 1,19 (0,83; 1,71) | |
| [^] wynik szerszej analizy interakcji leczenia z płcią i kategorią LVEF, obejmującej trzy kategorie LVEF (<50%, 50%–<60% i $\geq 60\%$); [‡] wynik szerszej analizy wpływu LVEF, analizowanej jako zmienna ciągła, na efekt empagliflozyny, przy założeniu zależności liniowej, w całej populacji badania EMPEROR-Pooled; [§] analiza eksploracyjna | | | | | | |

W eksploracyjnej analizie wg wyjściowego stosowania leków z grupy MRA efekt empagliflozyny w postaci redukcji całkowitej częstości HHF był ograniczony do pacjentów niestosujących MRA (interakcja istotna statystycznie, $p=0,009$).

W subpopulacji pacjentów z LVEF w zakresie od $\geq 50\%$ do $<60\%$ korzystny efekt empagliflozyny w postaci redukcji ryzyka całkowitej częstości HHF występował zarówno u mężczyzn jak i u kobiet, natomiast w podgrupach z wyższymi wartościami LVEF wyniki analiz sugerował brak redukcji ryzyka zdarzeń HHF u mężczyzn. W pracy Butler 2022c wpływ empagliflozyny na oceniany punkt końcowy nie wykazywał interakcji z wyjściową wartością LVEF w podgrupie kobiet (p interakcji=0,269), przy możliwej zależności pomiędzy efektem leczenia a LVEF w podgrupie mężczyzn (p interakcji=0,006). Szczegółowe wyniki w tab. 26 w AK wnioskodawcy.

- Hospitalizacja z powodu HF, pierwsza i kolejne lub CVD**

Analiza w subpopulacjach wg LVEF

Wynik oceny empagliflozyny na ryzyko wystąpienia punktu końcowego w postaci ryzyka pierwszej i kolejnych HHF lub CVD, dodatkowo zdefiniowanego na potrzeby zestawienia z wynikami badania PARAGON-HF w pracy Anker 2022a, w populacji z LVEF $>50\%$, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Hospitalizacja z powodu HF, pierwsza i kolejne, lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej; EMP+SoC vs PLA+SoC; badanie EMPEROR-Preserved – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.

| Populacja | EMP+SoC | | PLA+SoC | | HR (95% CI) [^] | p interakcji |
|---|---------|-------------------|---------|-------------------|----------------------------------|--------------|
| | n/N (%) | n zdarzeń/100 p-y | n/N (%) | n zdarzeń/100 p-y | | |
| Analiza dodatkowa w podgrupie z LVEF $>50\%$ (Anker 2022a)[†] | | | | | | |
| LVEF $>50\%$ (n/N = 778/3501) | bd. | Bd. | Bd. | Bd. | 0,87 (0,71; 1,07), $p = 0,18$ | – |
| [^] analizę przeprowadzono metodą opisaną w publikacji Lin 2000; [†] analiza <i>post-hoc</i> | | | | | | |

W subpopulacji pacjentów z wyjściową wartością LVEF $>50\%$ nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka pierwszej i kolejnych HHF lub CVD: HR=0,87 (95%CI: 0,71; 1,07).

- Hospitalizacja z przyczyny sercowo-naczyniowej, pierwsza i kolejne**

Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na ryzyko wystąpienia w okresie obserwacji badania pierwszej, jak i kolejnych hospitalizacji z przyczyn CV w podgrupach wyodrębnionych według wyjściowych wartości LVEF.

Tabela 21. Hospitalizacja z przyczyny sercowo-naczyniowej, pierwsza i kolejne; EMP+SoC vs PLA+SoC; EMPEROR-Preserved – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.

| Populacja | EMP+SoC | | PLA+SoC | | HR (95% CI) | p trendu |
|--|-------------|-------------------|-------------|-------------------|-------------------|-------------|
| | n zdarzeń/N | n zdarzeń/100 p-y | n zdarzeń/N | n zdarzeń/100 p-y | | |
| Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na podgrupy (Packer 2021a) | | | | | | |
| LVEF $\geq 50\%$ do $<60\%$ | 416/1028 | bd. | 471/1030 | bd. | 0,85 (0,69; 1,04) | 0,02 |
| LVEF $\geq 60\%$ | 405/974 | bd. | 400/973 | bd. | 1,00 (0,81; 1,24) | |

W publikacjach z badania EMPEROR-Preserved nie zidentyfikowano oceny opisywanego punktu końcowego w niewyodrębnionej podgrupie z LVEF $>50\%$ lub $\geq 50\%$, jednak dostępne były wyniki w węższych podgrupach –

z LVEF $\geq 50\%$ do <60 i $\geq 60\%$ (Packer 2021a). W podgrupach tych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami EMP+SoC i PLA+SoC w zakresie analizowanego punktu końcowego,

Cała wspomniana analiza, obejmująca trzy podgrupy wg LVEF (poza dwiema wymienionymi dopełniającą podgrupę z LVEF 41-49%) sugeruje zależność wpływu empagliflozyny na całkowitej częstości hospitalizacji z przyczyny CV od wyjściowej wartości LVEF.

Korzyść z ocenianego leczenia była widoczna w podgrupach z LVEF 41-49% i $\geq 50\%$ do $<60\%$, przy braku efektu u chorych z LVEF $\geq 60\%$. Opisywana interakcja była istotna statystycznie ($p = 0,02$).

- **Zgon bez względu na przyczynę**

Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania EMP do SoC na ryzyko zgonu, bez względu na jego przyczynę, w podgrupach wyodrębnionych według wyjściowych wartości LVEF.

Tabela 22. Zgon, bez względu na przyczynę; EMP+SoC vs PLA+SoC; *EMPEROR-Preserved* – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.

| Populacja | EMP+SoC | | PLA+SoC | | HR (95% CI) | p interakcji |
|---|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|--------------------------------|--------------|
| | n/N (%) | n zdarzeń/ 100 p-y | n/N (%) | n zdarzeń/ 100 p-y | | |
| Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na podgrupy (Anker 2022a) | | | | | | |
| LVEF $\geq 50\%$ | 259/2002 (12,9%*) | 6,1 | 260/2003 (13,0%*) | 6,1 | 1,02 (0,86; 1,21), p = 0,84 | 0,68 |

* obliczono na podstawie dostępnych danych

W predefiniowanej analizie w subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$, ryzyko zgonu u pacjentów w grupie EMP nie różniło się od tego ryzyka w grupie kontrolnej; HR=1,02 (95%CI: 0,86; 1,21). Nie stwierdzono interakcji wpływu EMP na śmiertelność całkowitą z wyjściową wartością LVEF ($p=0,68$).

- **Zmiana nasilenia objawów niewydolności serca w klasie NYHA**

Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W tabeli poniżej zebrano wszystkie odnalezione wyniki analiz wpływu EMP na prawdopodobieństwo poprawy objawów niewydolności serca w klasie NYHA w subpopulacjach według wyjściowej wartości LVEF. Z uwagi na niekompletność odnalezionych wyników (wartości OR dla subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$ obliczono tylko dla jednego z wyróżnionych okresów obserwacji), wnioskodawca uzupełnił dane w tabeli oszacowaniami własnymi parametrów EBM.

Tabela 23. Zmniejszenie nasilenia objawów niewydolności serca w klasie NYHA (poprawa); EMP+SoC vs PLA+SoC; *EMPEROR-Preserved* – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF (Packer 2021a, Anker 2022a).

| Populacja | EMP+SoC | PLA+SoC | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* | OR (95% CI) | aOR (95% CI) |
|---|---------------------|---------------------|---------------------------------|---|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | | | | |
| Tydzień 12 | | | | | | |
| LVEF $\geq 50\%$ | 294/1953 (15,1%) | 262/1955 (13,4%) | 1,12 (0,96; 1,31) p = 0,1396 | 0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1392 | 1,15 (0,96; 1,37)* p = 0,1395* | bd., p = 0,1140^ |
| Tydzień 32 | | | | | | |
| LVEF $\geq 50\%$ | 359/1864 (19,3%) | 309/1873 (16,5%) | 1,17 (1,02; 1,34) p = 0,0278 | 0,03 (0,00; 0,05) NNT = 37 (20; 327) p = 0,0275 | 1,21 (1,02; 1,43)* p = 0,0277* | bd., p = 0,0163^ |
| Tydzień 52 | | | | | | |
| Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na podgrupy (Anker 2022a) | | | | | | |
| LVEF $\geq 50\%$ | 378/1804 (21,0%) | 319/1814 (17,6%) | 1,19 (1,04; 1,36) p = 0,0104 | 0,03 (0,01; 0,06) NNT = 30 (17; 126) p = 0,0102 | 1,24 (1,05; 1,47)* p = 0,0103* | 1,32 (1,10; 1,56), p = 0,0033^ |
| Analiza z doniesienia konferencyjnego Yousef 2022^s | | | | | | |
| LVEF $\geq 50\%$ | bd./1806 | bd./1814 | nd. | Nd. | 1,34 (1,14; 1,58), p < 0,001‡ | bd. |

| Populacja | EMP+SoC | PLA+SoC | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* | OR (95% CI) | aOR (95% CI) |
|---|---------|---------|--------------|--------------|-------------|--------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | | | | |
| NYHA - Klasyfikacja niewydolności serca wg New York Heart Association, wyróżnia 4 klasy (od I do IV) opisujące wydolność wysiłkową: I - bez ograniczeń – zwykły wysiłek fizyczny nie powoduje większego zmęczenia, duszności ani kołatania serca II - niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej – bez dolegliwości w spoczynku, ale zwykła aktywność powoduje zmęczenie, kołatanie serca lub duszność III - znaczne ograniczenie aktywności fizycznej – bez dolegliwości w spoczynku, ale aktywność mniejsza niż zwykła powoduje wystąpienie objawów IV - każda aktywność fizyczna wywołuje dolegliwości; objawy podmiotowe niewydolności serca występują nawet w spoczynku, a jakakolwiek aktywność nasila dolegliwości | | | | | | |
| * obliczono na podstawie dostępnych danych; | | | | | | |
| ^ wieloczynnikowa analiza regresji (model Cox'a); | | | | | | |
| † wynik analizy regresji logistycznej dla zmiennych kategoryalnych, z dopasowaniem wyjściowej klasy NYHA; | | | | | | |
| ‡ brak istotnej statystycznie interakcji pomiędzy podgrupami LVEF 41-49% i LVEF ≥50% (p = 0,64); | | | | | | |
| § w źródłowym doniesieniu konferencyjnym nie podano informacji dotyczących metodyki tej analizy | | | | | | |

W dwóch z trzech analizowanych okresów obserwacji, tj. po 32 i 52 tyg. leczenia, dodanie EMP do SoC było związane z istotnie statystycznie zwiększonym prawdopodobieństwem zmniejszenia nasilenia objawów HF (zmniejszenia klasy NYHA), w porównaniu z placebo (po 12 tyg. nie zaobserwowano różnicy istotnie statystycznej). W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (52 tyg.) szansa zmniejszenia klasy NYHA u pacjentów leczonych EMP była o ponad 30% większa, niż u pacjentów przyjmujących placebo: skorygowany OR=1,32 (95%CI: 1,10; 1,56); RR=1,19 (95%CI: 1,04; 1,36); NNT=30 (95%CI: 17; 126).

W kolejnej tabeli zebrano wyniki oceny wpływu leczenia EMP na prawdopodobieństwo wystąpienia pogorszenia objawów HF, wyrażonego zwiększeniem klasy NYHA. Ten punkt końcowy został oceniony wyłącznie w subpopulacji chorych z LVEF ≥50% (brak oceny w populacji ITT oraz podgrupie dopełniającej).

Tabela 24. Zwiększenie nasilenia objawów niewydolności serca w klasie NYHA (pogorszenie); EMP+SoC vs PLA+SoC; EMPEROR- Preserved – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF (Packer 2021a, Anker 2022a).

| Populacja | EMP+SoC | PLA+SoC | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* | OR (95% CI)* | aOR (95% CI)^ |
|---|-------------------|-------------------|--|---|--|----------------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | | | | |
| Tydzień 12 | | | | | | |
| LVEF ≥50% | 60/1950 (3,1%) | 80/1948 (4,1%) | 0,75 (0,54; 1,04) p = 0,0852 | -0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0839 | 0,74 (0,53; 1,04) p = 0,0851 | bd., p = 0,0922 |
| Tydzień 32 | | | | | | |
| LVEF ≥50% | 60/1862 (3,2%) | 94/1868 (5,0%) | 0,64 (0,47; 0,88) p = 0,0059 | -0,02 (-0,03; -0,01) NNT = 56 (33; 188) p = 0,0054 | 0,63 (0,45; 0,87) p = 0,0059 | bd., p = 0,0057 |
| Tydzień 52 | | | | | | |
| LVEF ≥50% | 72/1802 (4,0%) | 97/1810 (5,4%) | 0,75 (0,55; 1,00) p = 0,0533 | -0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,0522 | 0,73 (0,54; 1,00) p = 0,0532 | 0,74 (0,54; 1,01), p = 0,0606 |
| ^ wieloczynnikowa analiza regresji (model Cox'a) | | | | | | |
| * komentarz analityka Agencji: brak opisu asterysku w AK wnioskodawcy | | | | | | |

W jednym z trzech analizowanych okresów obserwacji, tj. po 32 tygodniach leczenia, dodanie EMP do SoC było związane z istotną statystycznie redukcją ryzyka zwiększenia nasilenia objawów HF (podwyższenia klasy NYHA), w porównaniu z placebo; szansa podwyższenia klasy NYHA u pacjentów leczonych EMP była o ok. 37% mniejsza, niż u pacjentów przyjmujących placebo: OR=0,63 (95%CI: 0,45; 0,87), p=0,0059. Po 12 i 52 tygodniach leczenia efekt ten nie był istotny statystycznie.

- **Pogorszenie czynności nerek**

Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania EMP do SoC na ryzyko pogorszenia czynności nerek w podgrupach wyodrębnionych według wyjściowych wartości LVEF.

Tabela 25. Pogorszenie czynności nerek; EMP+SoC vs PLA+SoC; *EMPEROR-Preserved* – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF (*Packer 2021b, Packer 2021c*).

| Populacja | EMP+SoC | | PLA+SoC | | HR (95% CI) | p trendu |
|--|-----------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|-------------------|-------------|
| | n/N (%) | n zdarzeń/ 100 p-y | n/N (%) | n zdarzeń/ 100 p-y | | |
| Pogorszenie czynności nerek wg definicji z badania <i>EMPEROR-Preserved</i> (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki lub trwałe zmniejszenie eGFR, o $\geq 40\%$ lub do < 15 ml/min/1,73 m ² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m ² lub do < 10 ml/min/1,73 m ² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²) | | | | | | |
| Wyjściowa wartość LVEF | | | | | | |
| LVEF $\geq 50\%$ do $< 60\%$ | 39/1028 (3,8%*) | bd. | 39/1030 (3,8%*) | bd. | 1,03 (0,66; 1,61) | NS |
| LVEF $\geq 60\%$ | 39/974 (4,0%*) | bd. | 38/973 (3,9%*) | bd. | 0,95 (0,61; 1,49) | |
| Pogorszenie czynności nerek wg definicji z badań <i>DAPA-HF</i> i <i>DELIVER</i>† (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki lub trwałe zmniejszenie eGFR, o $\geq 50\%$ lub do < 15 ml/min/1,73 m ² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m ² lub do < 10 ml/min/1,73 m ² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²) | | | | | | |
| Wyjściowa wartość LVEF | | | | | | |
| LVEF $\geq 50\%$ do $< 60\%$ | 17/1208 (1,4%*) | bd. | 19/1030 (1,8%*) | bd. | 0,84 (0,44; 1,63) | 0,02 |
| LVEF $\geq 60\%$ | 23/974 (2,4%*) | bd. | 17/973 (1,7%*) | bd. | 1,24 (0,66; 2,33) | |
| HR < 1 – przewaga EMP | | | | | | |
| * obliczono na podstawie dostępnych danych; | | | | | | |
| † analiza <i>post-hoc</i> | | | | | | |

Analiza wpływu EMP na ryzyko pogorszenia czynności nerek w podgrupach wg LVEF przeprowadzona dla pierwotnej definicji tego złożonego punktu końcowego (z wartością odcięcia dla komponentu zmniejszenia eGFR wynoszącą 40%) nie wykazała istotnych statystycznie różnic w wynikach pomiędzy ramionami w podgrupach z LVEF $\geq 50\%$ do $< 60\%$ i $\geq 60\%$ oraz wykazała brak interakcji pomiędzy efektem EMP a LVEF. Oceniane leczenie nie powodowało redukcji ryzyka pogorszenia czynności nerek w żadnej z wymienionych podgrup.

Również analiza przeprowadzona dla zmodyfikowanej definicji (z wartością odcięcia dla komponentu zmniejszenia eGFR wynoszącą 50% – definicja z badań *DAPA-HF* i *DELIVER*) nie wykazała takich różnic w zakresie wpływu EMP na zdarzenia pogorszenia czynności nerek, natomiast wykazała istotną statystycznie interakcją efektu leczenia z wyjściową wartością LVEF ($p=0,02$).

- **Średnioroczna zmiana wartości eGFR (ang. *slope*)**

Analiza w subpopulacjach wg LVEF

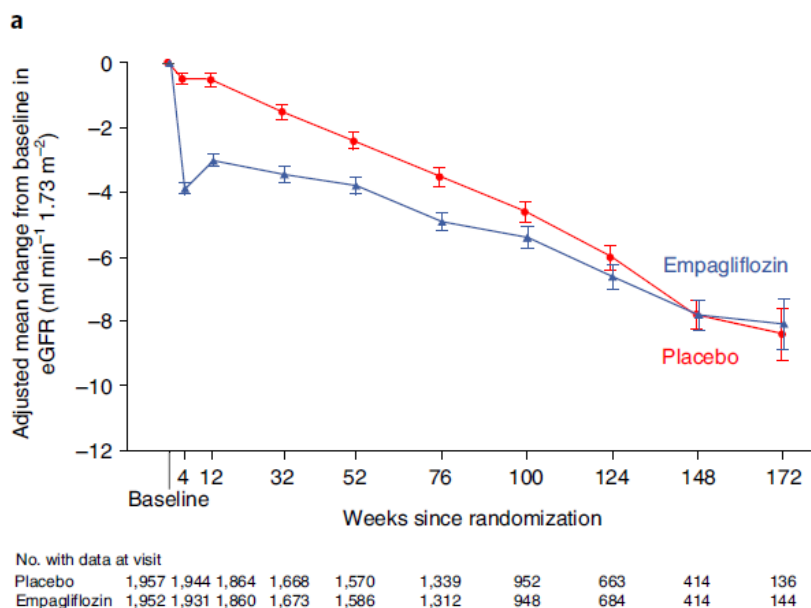
W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na średnioroczną zmianę eGFR w podgrupach wyodrębnionych według wyjściowych wartości LVEF.

Tabela 26. Średnioroczna zmiana wartości eGFR (ang. *slope*) [ml/min/1,73 m²/rok]; EMP+SoC vs PLA+SoC; *EMPEROR-Preserved* – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.

| Populacja | EMP+SoC | | PLA+SoC | | MD (95% CI) | p interakcji |
|---|---------|--------------|---------|--------------|--|--------------|
| | N | średnia (SD) | N | średnia (SD) | | |
| Analiza predefiniowana z podziałem populacji „on-treatment” na podgrupy (<i>Anker 2022a</i>) | | | | | | |
| LVEF $\geq 50\%$ | 1952 | bd. | 1957 | bd. | 1,24 (0,87; 1,61), $p < 0,0001$ | 0,25 |
| Podgrupy wg LVEF w ramach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$ lub węższej | | | | | | |
| Wyjściowa wartość LVEF – kategorie co 5 p.p. (<i>Anker 2022a</i>) | | | | | | |
| LVEF $\geq 50\%$ do $< 55\%$ | bd. | -1,14 (bd.) | bd. | -2,49 (bd.) | 1,35 (0,63; 2,07) | 0,38 |
| LVEF $\geq 55\%$ do $< 60\%$ | bd. | -1,32 (bd.) | bd. | -2,87 (bd.) | 1,56 (0,82; 2,30) | |
| LVEF $\geq 60\%$ do $< 65\%$ | bd. | -1,57 (bd.) | bd. | -2,65 (bd.) | 1,07 (0,37; 1,78) | |
| LVEF $\geq 65\%$ do $< 70\%$ | bd. | -1,25 (bd.) | bd. | -2,26 (bd.) | 1,02 (0,01; 2,02) | |
| LVEF $\geq 70\%$ | bd. | -1,82 (bd.) | bd. | -2,86 (bd.) | 1,04 (-0,21; 2,29) | |
| MD > 0 – przewaga EMP | | | | | | |

W subpopulacji z wyjściową wartością LVEF $\geq 50\%$ średnioroczny spadek eGFR był istotnie statystycznie wolniejszy w grupie leczonej EMP+SoC, w porównaniu do grupy PLA+SoC. Różnica zmian na korzyść EMP, świadcząca o spowolnieniu nefropatii, była istotna statystycznie; MD=1,24 (95%CI: 0,87; 1,61) ml/min/1,73 m², $p < 0,001$. Nie wykazano istotnej statystycznie interakcji efektu leczenia z wyjściową wartością LVEF ($p=0,25$).

Wnioskodawca nie wskazał wartości MCID dla tego punktu końcowego. Warto odnotować, że krzywa dla eGFR slope z publikacji Anker 2022a wskazuje, że po 172 tyg. od randomizacji średnia zmiana w obu grupach była zbliżona i wyniosła ok. -8 ml/min/1,73 m².



Rysunek 1. Porównanie EMP+SoC i PLA+SoC pod względem zmiany nachylenia krzywej dla eGFR w czasie w podgrupie LVEF $\geq 50\%$ (Anker 2022a)

Także w analizie z podgrupami zdefiniowanymi dla węższych zakresów wartości LVEF (co 5 p.p.) wyniki w podgrupach wykazywały spójny efekt EMP, w postaci spowolnienia ubytku eGFR, w większości podgrup wyodrębnionych ze względu na wyjściową wartość LVEF (w 4 podgrupach od $\geq 50\%$ do $< 70\%$, z wyjątkiem podgrupy $\geq 70\%$), przy braku interakcji efektu leczenia z LVEF ($p=0,38$).

• Jakość życia i objawy choroby

W ocenie wpływu leczenia EMP na jakość życia pacjentów i objawy niewydolności serca w badaniu *EMPEROR-Preserved* wykorzystano kwestionariusz kardiomiopatii Kansas City (KCCQ – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*), obejmujący 23 pytania (KCCQ-23). Pacjenci wypełniali kwestionariusz KCCQ wyjściowo oraz po 12, 32 i 52 tygodniach od momentu randomizacji.

Analizowano trzy 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). Wskaźnik KCCQ-TSS służy ocenie częstości i nasilenia objawów, na wskaźnik KCCQ-CSS składają się wyniki w skalach dotyczących ograniczeń funkcjonowania fizycznego i objawowy (TSS), natomiast KCCQ-OSS obejmuje wskaźnik CSS oraz ocenę jakości życia i ograniczeń w funkcjonowaniu społecznym. Wyniki oceny są wyrażane w zakresie od 0 do 100 punktów, gdzie wyższa liczba punktów oznacza lepszy stan zdrowia (*Butler 2022a*).

Ocenie w poszukiwanej populacji ITT oraz podgrupie z LVEF $\geq 50\%$ poddano średnią zmianę w okresie 12, 32 i 52 od rozpoczęcia leczenia. Wyniki przedstawiono w podrozdziałach poniżej, odrębnie dla wskaźników KCCQ-CSS, KCCQ-TSS i KCCQ-OSS.

W analizie klinicznej wnioskodawcy nie wskazano wartości MCID (minimalna różnica istotna klinicznie, ang. *minimal clinically important difference*) dla tego punktu końcowego, jednak w publikacji *Butler 2022a* znalazła się informacja o klinicznie istotnych progach wynoszących dla poprawy ≥ 5 , ≥ 10 i ≥ 15 punktów oraz dla pogorszenia ≥ 5 punktów.

- Średnia zmiana wyniku w KCCQ-CSS

Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na zmianę wskaźnika KCCQ-CSS w podgrupach wyodrębnionych według wyjściowych wartości LVEF. Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej.

Tabela 27. Średnia zmiana wyniku w KCCQ-CSS [pkt] – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.

| Populacja | EMP+SoC | | PLA+SoC | | MD (95% CI) | p interakcji |
|---|----------------|-----------------------|----------------|-----------------------|-------------------------------------|--------------|
| | N [^] | średnia (SE) [95% CI] | N [^] | średnia (SE) [95% CI] | | |
| Tydzień 12 (Butler 2022a, Anker 2022a) | | | | | | |
| Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na podgrupy (Anker 2022a) | | | | | | |
| LVEF ≥50% | 1903 | bd. | 1908 | bd. | 1,27 (0,40; 2,14), p = 0,004 | 0,35 |
| Tydzień 32 (Butler 2022a, Anker 2022a) | | | | | | |
| Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na podgrupy (Anker 2022a) | | | | | | |
| LVEF ≥50% | 1749 | bd. | 1734 | bd. | 1,24 (0,26; 2,22), p = 0,013 | 0,97 |
| Tydzień 52 (Butler 2022a, Anker 2022a, Yousef 2022, Siddiqi 2023) | | | | | | |
| Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na podgrupy (Anker 2022a, Yousef 2022) | | | | | | |
| LVEF ≥50% | 1672 | 4,24 (0,38) | 1662 | 2,78 (0,38) | 1,46 (0,42; 2,51), p = 0,006 | 0,92 |
| Analiza w podziałem populacji ITT na podgrupy (Siddiqi 2023)† | | | | | | |
| LVEF ≥50% do <60% | bd. | 4,54 [3,51; 5,58] | bd. | 2,28 [1,24; 3,33] | 2,26 (0,79; 3,73) | 0,39 |
| LVEF ≥60% | bd. | 3,93 [2,86; 4,99] | bd. | 3,29 [2,23; 4,35] | 0,64 (-0,86; 2,13) | |
| Podgrupy wg LVEF w ramach subpopulacji z LVEF ≥50% lub większej | | | | | | |
| Wyjściowa wartość LVEF – kategorie co 10 p.p. z badania EMPEROR-Pooled, tydzień 52 (Butler 2022b)† | | | | | | |
| ≥55% do <65% | 898 | bd. | 854 | bd. | 1,95 (0,48; 3,41) | bd. |
| ≥65% | 363 | bd. | 368 | bd. | 0,26 (-2,01; 2,52) | |

[^] analizy przeprowadzono z imputacją brakujących danych; w kolumnie „N” podano liczbę pacjentów, dla których dane były dostępne w danym okresie obserwacji;
[†] analiza *post-hoc*

W subpopulacji z wyjściową wartością LVEF ≥50% we wszystkich punktach czasowych obserwacji, tj. po 12, 32 i 52 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, pacjenci leczeni EMP uzyskiwali przeciętnie wyższą liczbę punktów w kwestionariuszu KCCQ, w zakresie wskaźnika CSS, niż pacjenci otrzymujący placebo. W najdłuższym dostępnym, 52-tyg. okresie obserwacji średnia różnica w poprawie wyników KCCQ-CSS pomiędzy porównywanymi grupami wynosiła 1,46 (95%CI: 0,42; 2,51) punktu na korzyść EMP. Wszystkie różnice, po 12, 32 i 52 tyg. od rozpoczęcia leczenia, były istotne statystycznie, jednak nie osiągnęły progu MCID wynoszącego 5 pkt. Nie stwierdzono interakcji pomiędzy efektem EMP a wyjściową wartością LVEF.

Z kolei dwie inne analizy subpopulacji, w których wyodrębniono węższe przedziały wyjściowych wartości LVEF, wskazywały na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy interwencjami w podgrupach pacjentów z wyjściową wartością LVEF ≥60% (Siddiqi 2023) lub ≥65% (Butler 2022b). Przeprowadzona tylko w jednej z wymienionych prac (Siddiqi 2023) analiza interakcji nie wykazała istotnej statystycznie zależności pomiędzy efektem EMP a wartością LVEF (p=0,39).

Analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF ≥50%/>50%

W analizie Butler 2022c nie stwierdzono interakcji wpływu EMP na oceniany punkt końcowy z wyjściową wartością LVEF w odrębnej ocenie w podgrupach mężczyzn (p interakcji = 0,956) ani kobiet (p interakcji = 0,201). Niezależnie od płci poprawa wskaźnika KCCQ-CSS była wyraźniej zaznaczona u chorych z wyjściowym LVEF w zakresie od 50% do <60%, w porównaniu do podgrupy z LVEF ≥60%. Szczegółowe wyniki w tab. 42 w AK wnioskodawcy.

- o Średnia zmiana wyniku w KCCQ-TSS

Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania EMP do SoC na zmianę wskaźnika KCCQ-TSS w podgrupach wyodrębnionych według wyjściowych wartości LVEF.

Tabela 28. Średnia zmiana wyniku w KCCQ-TSS [pkt] – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.

| Populacja | EMP+SoC | | PLA+SoC | | MD (95% CI) | p interakcji |
|---|----------------|--------------|----------------|--------------|--|--------------|
| | N [^] | średnia (SD) | N [^] | średnia (SD) | | |
| Tydzień 12 (Butler 2022a, Anker 2022a) | | | | | | |
| Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na podgrupy (Anker 2022a) | | | | | | |
| LVEF ≥50% | 1903 | bd. | 1908 | bd. | 2,01 (1,05; 2,98), p < 0,001 | 0,37 |

| Populacja | EMP+SoC | | PLA+SoC | | MD (95% CI) | p interakcji |
|--|----------------|-------------------|----------------|-------------------|--|--------------|
| | N [^] | średnia (SD) | N [^] | średnia (SD) | | |
| Tydzień 32 (Butler 2022a, Anker 2022a) | | | | | | |
| Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na podgrupy (Anker 2022a) | | | | | | |
| LVEF ≥50% | 1749 | bd. | 1733 | bd. | 1,60 (0,54; 2,67), p = 0,003 | 0,77 |
| Tydzień 52 (Butler 2022a, Anker 2022a, Siddiqi 2023) | | | | | | |
| Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na podgrupy (Anker 2022a) | | | | | | |
| LVEF ≥50% | 1671 | bd. | 1662 | bd. | 2,14 (1,02; 3,26), p < 0,001 | 0,82 |
| Analiza w podziałem populacji ITT na podgrupy (Siddiqi 2023)† | | | | | | |
| LVEF ≥50% do <60% | bd. | 5,74 (4,63; 6,85) | bd. | 2,97 (1,85; 4,09) | 2,77 (1,19; 4,34) | 0,710 |
| LVEF ≥60% | bd. | 5,70 (4,56; 6,83) | bd. | 4,20 (3,07; 5,34) | 1,49 (-0,11; 3,09) | |
| [^] analizy przeprowadzono z imputacją brakujących danych; w kolumnie „N” podano liczbę pacjentów, dla których dane były dostępne w danym okresie obserwacji; [†] analiza <i>post-hoc</i> | | | | | | |

W subpopulacji z wyjściową wartością LVEF ≥50% we wszystkich punktach czasowych obserwacji, tj. po 12, 32 i 52 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, pacjenci leczeni empagliflozyną uzyskiwali przeciętnie wyższą liczbę punktów w kwestionariuszu KCCQ, w zakresie wskaźnika TSS, niż pacjenci otrzymujący placebo. W najdłuższym dostępnym, 52-tygodniowym okresie obserwacji średnia różnica w poprawie wyników KCCQ-CSS pomiędzy porównywanymi grupami wynosiła 2,14 (95%CI: 1,02; 3,26) punktu na korzyść EMP. Korzystny wpływ EMP na QoL, wyrażony istotnie statystycznie wyższą wartością wskaźnika KCCQ-TSS odnotowano również w analizie Siddiqi 2023 (przedział wartości LVEF ≥50% do <60%). Większość różnic, po 12, 32 i 52 tyg. od rozpoczęcia leczenia, była istotna statystycznie, jednak nie osiągnęły one progu MCID wynoszącego 5 pkt. Zmianę przekraczającą 5 pkt. odnotowano natomiast w grupie EMP+SoC w podgrupach z LVEF ≥50% do <60% i LVEF ≥60% (Siddiqi 2023).

Nie stwierdzono interakcji pomiędzy efektem empagliflozyny a wyjściową wartością LVEF.

- Średnia zmiana wyniku w KCCQ-OSS

Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na zmianę wskaźnika KCCQ-OSS w podgrupach wyodrębnionych według wyjściowych wartości LVEF

Tabela 29. Średnia zmiana wyniku w KCCQ-OSS [pkt] – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.

| Populacja | EMP+SoC | | PLA+SoC | | MD (95% CI) | p interakcji |
|--|----------------|-------------------|----------------|-------------------|--|--------------|
| | N [^] | średnia (SD) | N [^] | średnia (SD) | | |
| Tydzień 12 (Butler 2022a, Anker 2022a) | | | | | | |
| Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na podgrupy (Anker 2022a) | | | | | | |
| LVEF ≥50% | 1903 | bd. | 1908 | bd. | 1,57 (0,71; 2,43), p < 0,001 | 0,06 |
| Tydzień 32 (Butler 2022a, Anker 2022a) | | | | | | |
| Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na podgrupy (Anker 2022a) | | | | | | |
| LVEF ≥50% | 1749 | bd. | 1734 | bd. | 1,72 (0,76; 2,68), p < 0,001 | 0,49 |
| Tydzień 52 (Butler 2022a, Anker 2022a, Siddiqi 2023) | | | | | | |
| Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na podgrupy (Anker 2022a) | | | | | | |
| LVEF ≥50% | 1672 | bd. | 1662 | bd. | 1,63 (0,60; 2,65), p = 0,002 | 0,93 |
| Analiza w podziałem populacji ITT na podgrupy (Siddiqi 2023)† | | | | | | |
| LVEF ≥50% do <60% | bd. | 5,04 (4,03; 6,05) | bd. | 2,73 (1,71; 3,75) | 2,30 (0,87; 3,74) | 0,551 |
| LVEF ≥60% | bd. | 4,53 (3,49; 5,57) | bd. | 3,61 (2,57; 4,64) | 0,92 (-0,54; 2,39) | |
| [^] analizy przeprowadzono z imputacją brakujących danych; w kolumnie „N” podano liczbę pacjentów, dla których dane były dostępne w danym okresie obserwacji; [†] analiza <i>post-hoc</i> | | | | | | |

W subpopulacji z wyjściową wartością LVEF ≥50% we wszystkich punktach czasowych obserwacji, tj. po 12, 32 i 52 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, pacjenci leczeni empagliflozyną uzyskiwali przeciętnie wyższą liczbę punktów w kwestionariuszu KCCQ, w zakresie wskaźnika OSS, niż pacjenci otrzymujący placebo. W najdłuższym dostępnym, 52-tygodniowym okresie obserwacji średnia różnica w poprawie wyników KCCQ-OSS pomiędzy porównywanymi grupami wynosiła 1,63 (95%CI: 0,60; 2,65) punktu na korzyść EMPA. Większość różnic, po 12,

32 i 52 tyg. od rozpoczęcia leczenia, była istotnie statystycznie, jednak nie osiągnęły one progu MCID wynoszącego 5 pkt.

Zmianę przekraczającą 5 pkt. odnotowano natomiast w grupie EMP+SoC w podgrupie z LVEF $\geq 50\%$ do $< 60\%$ (*Siddiqi 2023*).

Wynik testu interakcji sugeruje możliwość interakcji pomiędzy efektem empagliflozyny a wyjściową wartością LVEF po 12 tygodniach leczenia ($p=0,06$) – w tym okresie odnotowano zmniejszony efekt ocenianego leczenia w subpopulacji z HFmrEF (LVEF 41-49%), przy istotnej korzyści w ocenianej podgrupie z LVEF $\geq 50\%$.

Analiza subpopulacji, w których wyodrębniono węższe przedziały wyjściowych wartości LVEF, sugeruje ponadto osłabienie opisanego wyżej efektu empagliflozyny w podgrupie pacjentów z wyjściową wartością LVEF $\geq 60\%$ po 52 tyg. leczenia (*Siddiqi 2023*).

- **Zmiana ciśnienia tętniczego krwi**

Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na wartości ciśnienia tętniczego krwi, skurczowego i rozkurczowego, w podgrupach wyodrębnionych według wyjściowych wartości LVEF (*Böhm 2023*; analiza *post-hoc*).

Tabela 30. Ciśnienie tętnicze krwi – wartości końcowe i zmiana względem wartości wyjściowej; EMP+SoC vs PLA+SoC; badanie EMPEROR-Preserved – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF (*Anker 2021, Böhm 2023*).

| Populacja | EMP+SoC | | | PLA+SoC | | | Różnica zmian aMD (SE) [95% CI] | p interakcji |
|-------------------------------------|---------|--------------|--------------------------------------|---------|--------------|--------------------------------------|---|-----------------|
| | N | średnia (SE) | średnia skorygowana (SE) [95% CI] | N | średnia (SE) | średnia skorygowana (SE) [95% CI] | | |
| Ciśnienie skurczowe [mmHg] | | | | | | | | |
| Wartości wyjściowe | | | | | | | | |
| LVEF $\geq 50\%$ | 1984 | 132,4 (0,4) | – | 1983 | 132,5 (0,4) | – | – | – |
| Tydzień 4 | | | | | | | | |
| LVEF $\geq 50\%$ | 1974 | 129,6 (0,4) | 129,6 (0,3) [129,0; 130,2] | 1969 | 131,7 (0,4) | 131,8 (0,3) [131,2; 132,4] | -2,2 (0,4) [-3,0; -1,3], p < 0,0001 | 0,56 |
| Tydzień 12 | | | | | | | | |
| LVEF $\geq 50\%$ | 1913 | 128,9 (0,4) | 129,0 (0,3) [128,3; 129,6] | 1926 | 131,4 (0,4) | 131,5 (0,3) [130,8; 132,1] | -2,5 (0,5) [-3,4; -1,6], p < 0,0001 | 0,99 |
| Tydzień 52 | | | | | | | | |
| LVEF $\geq 50\%$ | 1698 | 130,7 (0,4) | 130,7 (0,4) [130,0; 131,5] | 1675 | 131,8 (0,5) | 131,7 (0,4) [131,0; 132,5] | -1,0 (0,5) [-2,0; 0,1], p = 0,07 | 0,46 |
| Ciśnienie rozkurczowe [mmHg] | | | | | | | | |
| Wartości wyjściowe | | | | | | | | |
| LVEF $\geq 50\%$ | 1984 | 75,5 (0,2) | – | 1983 | 75,3 (0,2) | – | – | – |
| Tydzień 4 | | | | | | | | |
| LVEF $\geq 50\%$ | 1974 | 73,9 (0,3) | 73,8 (0,2) [73,4; 74,2] | 1969 | 74,3 (0,2) | 74,4 (0,2) [74,0; 74,8] | -0,6 (0,3) [-1,2; 0,0], p = 0,04 | 0,32 |
| Tydzień 12 | | | | | | | | |
| LVEF $\geq 50\%$ | 1913 | 73,9 (0,3) | 73,8 (0,2) [73,4; 74,2] | 1926 | 74,5 (0,2) | 74,6 (0,2) [74,2; 75,0] | -0,8 (0,3) [-1,3; -0,2], p = 0,01 | 0,25 |
| Tydzień 52 | | | | | | | | |
| LVEF $\geq 50\%$ | 1698 | 74,6 (0,3) | 74,5 (0,2) [74,0; 75,0] | 1675 | 74,4 (0,3) | 74,4 (0,2) [74,0; 74,9] | 0,1 (0,3) [-0,6; 0,7], p = 0,85 | 0,16 |

[^] średnie zmiany (SE) względem wartości wyjściowych w grupach EMP+SoC i PLA+SoC: -1,8 (0,3) vs -0,6 (0,3);

[†] analiza *post-hoc*

Zgodnie z dostępnymi danymi, w populacji z wyjściową wartością LVEF $\geq 50\%$ leczenie empagliflozyną, w porównaniu z placebo, powodowało niewielkie zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, zarówno SBP, jak i DBP. Obserwowane zmiany były istotne statystycznie jedynie w krótszych okresach obserwacji (tydzień 4. i 12.). Nie stwierdzono interakcji pomiędzy efektem empagliflozyny a wyjściową wartością LVEF.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

• Zdarzenia niepożądane

Analiza ryzyka zdarzeń niepożądanych w badaniu EMPEROR-Preserved została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku ocenianego w badaniu. Z analizy bezpieczeństwa wykluczono ogółem 3 pacjentów (1 z grupy EMP+SoC i 2 z grupy PLA+SoC), którzy nie rozpoczęli leczenia, w związku z czym w porównywanych grupach pozostało, odpowiednio, 2 996 i 2 989 chorych.

Obserwacja uwzględnionych zdarzeń niepożądanych obejmowała okres leczenia oraz czas do 7 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku, natomiast dane dotyczące zdarzeń prowadzących do amputacji kończyny dolnej oceniano w okresie do ukończenia badania.

Przedstawione poniżej dane na temat występowania zdarzeń niepożądanych pochodzą z głównej publikacji wraz z załącznikiem (Anker 2021) oraz z dodatkowej pracy Ferreira 2024.

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki oceny ryzyka AEs ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, a także częstość występowania po-szczególnych AEs wybranych przez autorów i zaprezentowanych w publikacji Anker 2021.

Podano liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych lub wybrane zdarzenia niepożądane, z podziałem na grupę leczoną empagliflozyną oraz grupę kontrolną. Dodatkowo na podstawie dostępnych wartości obliczono względne i bezwzględne parametry ryzyka klinicznego związane ze stosowaniem EMP dodanej do SoC u chorych z niewydolnością serca z LVEF >40%, tj. dla populacji szerszej niż wnioskowana (LVEF >50%).

Tabela 31. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (AE); badanie EMPEROR-Preserved (Anker 2021).

| Punkt końcowy | EMP+SoC n/N (%) | PLA+SoC n/N (%) | RR (95% CI) | RD (95% CI) | |
|--|------------------------|----------------------|--|--|----------------------------------|
| ≥1 AE | 2574/2996 (85,9%) | 2585/2989 (86,5%) | 0,99 (0,97; 1,01) p = 0,5232 | -0,01 (-0,02; 0,01) p=0,5232 | |
| ≥1 ciężkie AE | 1436/2996 (47,9%) | 1543/2989 (51,6%) | 0,93 (0,88; 0,98) p = 0,0043 | -0,04 (-0,06; -0,01) NNT=28 (17; 87), p=0,0043 | |
| AEs prowadzące do przerwania leczenia | 571/2996 (19,1%) | 551/2989 (18,4%) | 1,03 (0,93; 1,15) p = 0,5360 | 0,01 (-0,01; 0,03) p=0,5359 | |
| Najważniejsze AEs wybrane przez autorów | | | | | |
| Niedociśnienie | 311/2996 (10,4%) | 257/2989 (8,6%) | 1,21 (1,03; 1,41) p = 0,0189 | 0,02 (0,00; 0,03) NNH=57 (31; 336), p=0,0186 | |
| Objawowe niedociśnienie | 197/2996 (6,6%) | 156/2989 (5,2%) | 1,26 (1,03; 1,54) p = 0,0263 | 0,01 (0,00; 0,03) NNH=74 (40; 613), p=0,0259 | |
| Ostra niewydolność nerek | 363/2996 (12,1%) | 384/2989 (12,8%) | 0,94 (0,82; 1,08) p = 0,3924 | -0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3923 | |
| Kwasica ketonowa | 4/2996 (0,1%) | 5/2989 (0,2%) | 0,80 (0,21; 2,97) p = 0,7366 | 0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7361 | |
| Uszkodzenie wątroby | 115/2996 (3,8%) | 155/2989 (5,2%) | 0,74 (0,58; 0,94) p = 0,0124 | -0,01 (-0,02; 0,00) NNT=75 (42; 338), p=0,0120 | |
| Epizod hipoglikemii ^A | ogółem | 73/2996 (2,4%) | 78/2989 (2,6%) | 0,93 (0,68; 1,28) p = 0,6697 | 0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6696 |
| | u chorych z cukrzycą | 63/2996 (2,1%) | 66/2989 (2,2%) | 0,95 (0,68; 1,34) p = 0,7791 | 0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7791 |
| | u chorych bez cukrzycy | 10/2996 (0,3%) | 12/2989 (0,4%) | 0,83 (0,36; 1,92) p = 0,6657 | 0,00 (0,00; 0,00) p = 0,6653 |
| Zakażenie dróg moczowych | 297/2996 (9,9%) | 243/2989 (8,1%) | 1,22 (1,04; 1,43) p = 0,0163 | 0,02 (0,00; 0,03) NNH=57 (31; 301), p=0,0160 | |
| Powikłane zakażenie dróg moczowych | 57/2996 (1,9%) | 45/2989 (1,5%) | 1,26 (0,86; 1,86) p = 0,2365 | 0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2353 | |
| Zakażenie narządów płciowych | 67/2996 (2,2%) | 22/2989 (0,7%) | 3,04 (1,88; 4,90) p < 0,0001 | 0,02 (0,01; 0,02) NNH=67 (48; 113), p<0,0001 | |
| Powikłane zakażenie narządów płciowych | 8/2996 (0,3%) | 8/2989 (0,3%) | 1,00 (0,37; 2,65) p = 0,9963 | 0,00 (0,00; 0,00) p=0,9963 | |
| Złamania kości | 134/2996 (4,5%) | 126/2989 (4,2%) | 1,06 (0,84; 1,35) p = 0,6256 | 0,00 (-0,01; 0,01) p=0,6255 | |

| Punkt końcowy | EMP+SoC n/N (%) | PLA+SoC n/N (%) | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|--|---------------------|---------------------|--|--|
| Zdarzenia prowadzące do amputacji kończyny dolnej† | 16/2996 (0,5%) | 23/2989 (0,8%) | 0,69 (0,37; 1,31) p = 0,2604 | 0,00 (-0,01; 0,00) p=0,2577 |
| Hiperkaliemia zgłaszana przez badacza lub rozpoczęcie terapii nowym lekiem wiążącym potas^^ | 195/2986 (6,5%*) | 235/2980 (7,9%*) | 0,83 (0,69; 0,99), p=0,0433 HR=0,81 (95%CI: 0,67; 0,98) | -0,01 (-0,03; 0,00) NNT=74 (38; 2310), p=0,0429 |
| † wszystkie zdarzenia odnotowano u pacjentów z wyjściowym rozpoznaniem cukrzycy; ^ niepożądane zdarzenie hipoglikemii ze stężeniem glukozy ≤ 70 mg/dl lub wymagające pomocy medycznej; ^^ dane z publikacji Ferreira 2022b; ‡ wg definicji badacza. | | | | |

Co najmniej jedno dowolne zdarzenie niepożądane wystąpiło u 85,9% pacjentów stosujących EMP oraz 86,5% pacjentów w grupie kontrolnej. Względne ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego nie było istotne statystycznie i wynosiło 0,99 (95%CI: 0,97; 1,01), p = 0,5232.

Z kolei częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych była istotnie statystycznie 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. Wartość NNT równa 28 wskazuje, że w czasie terapii empagliflozyną trwającej około 26 miesięcy w grupie 28 pacjentów można uniknąć 1 dodatkowego ciężkiego zdarzenia niepożądanego.

W przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia częstość występowania w grupie interwencyjnej i grupie kontrolnej była porównywalna (19,1% vs 18,4%), a ryzyko względne wyniosło 1,03 (95% CI: 0,93; 1,15), p=0,5360.

W analizie poszczególnych zdarzeń niepożądanych podano, że istotnie statystycznie częściej podczas terapii EMP+SoC obserwowano niedociśnienie (RR=1,21 [95%CI: 1,03; 1,41], p=0,0189, NNH=57 [95%CI: 31; 336]), objawowe niedociśnienie (RR=1,26 [95%CI: 1,03; 1,54], p=0,0263, NNH=74 [95%CI: 40; 613]), zakażenie dróg moczowych (RR=1,22 [95%CI: 1,04; 1,43], p=0,0163, NNH=57 [95%CI: 31; 301]) i zakażenie narządów płciowych (RR=3,04 [95%CI: 1,88; 4,90], p<0,0001, NNH=67 [95%CI: 48; 113]). Z kolei istotnie statystycznie rzadziej podczas terapii empagliflozyną stwierdzano uszkodzenia wątroby i hiperkaliemia zgłaszana przez badacza lub rozpoczęcie terapii nowym lekiem wiążącym potas, odpowiednio (RR=0,74 [95%CI: 0,58; 0,94], p=0,0124, NNT=75 [95%CI: 42; 338]) i (RR=0,83 [95%CI: 0,69; 0,99], p=0,0433, NNT=74 [95%CI: 38; 2310]). Wyniki analizy bezpieczeństwa dla pozostałych punktów końcowych wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Dodatkowe informacje odnośnie do bezpieczeństwa odnaleziono w publikacji Ferreira 2024 z załącznikiem. W poniższej tabeli przedstawiono zaczerpnięte ze wspomnianej publikacji dane dotyczące częstości występowania zakażeń dolnych dróg oddechowych oraz przypadków COVID-19 u pacjentów z niewydolnością serca z LVEF >40%, z podziałem na grupę leczoną empagliflozyną oraz grupę kontrolną, wraz z wartościami hazardu względnego. Ocenę prowadzono w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (ITT), liczebność porównywanych grup wyniosła odpowiednio, 2997 i 2991 chorych.

Tabela 32. Ocena częstości występowania zakażeń dolnych dróg oddechowych; badanie EMPEROR-Preserved (Ferreira 2024).

| Punkt końcowy | | EMP+SoC n/N (%)^ | PLA+SoC n/N (%)^ | HR (95% CI) |
|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| Zakażenie dolnych dróg oddechowych | liczba pacjentów ze zdarzeniem | 320 ¹ /2997 (10,7%) | 379 ² /2991 (12,7%) | 0,83 (0,71; 0,96), p = 0,014 |
| | całkowita liczba zdarzeń | 391 | 493 | 0,80 (0,68; 0,94), p = 0,008 |
| COVID-19 | liczba pacjentów ze zdarzeniem | 143/2997 (4,8%) | 156/2991 (5,2%) | 0,91 (0,73; 1,14), p = 0,43 |
| | całkowita liczba zdarzeń | 176 | 182 | 0,96 (0,75; 1,23), p = 0,77 |

^ dla całkowitej liczby zdarzeń podano jedynie liczbę zdarzeń danego typu odnotowaną w danej grupie (n);

¹ w tym: zapalenie płuc (liczba pacjentów ze zdarzeniem: n=185, odsetek pacjentów ze zdarzeniem: 6,2%), atypowe zapalenie płuc (n=1, 0,04%), wysiękowe zapalenie opłucnej o podłożu infekcyjnym (n=1, 0,04%), zakażenie dolnych dróg oddechowych nieokreślone (n=18, 0,6%), zapalenie oskrzeli (n=108, 3,6%), zapalenie oskrzeli i tchawicy (n=7, 0,2%); częstość zdarzeń: 5,2/1000 pacjentolat (95%CI: 4,6; 5,8);

² w tym: zapalenie płuc (liczba pacjentów ze zdarzeniem: n=218, odsetek pacjentów ze zdarzeniem: 7,3%), atypowe zapalenie płuc (n=1, 0,03%), wysiękowe zapalenie opłucnej o podłożu infekcyjnym (n=1, 0,03%), infekcyjne zaostrzenie POChP (n=1, 0,03%), zakażenie dolnych dróg oddechowych nieokreślone (n=12, 0,4%), zapalenie oskrzeli (n=137, 4,6%), zapalenie oskrzeli i tchawicy (n=9, 0,3%); częstość zdarzeń: 6,2/1000 pacjentolat (95%CI: 5,6; 6,9).

W całym okresie obserwacji co najmniej jedno zakażenie dolnych dróg oddechowych odnotowano u 10,7% pacjentów w grupie interwencyjnej oraz u 12,7% pacjentów w grupie kontrolnej, w obu porównywanych grupach najczęściej obserwowano przypadki zapalenia płuc oraz zapalenia oskrzeli. Ryzyko występowania ocenianego zdarzenia było istotnie statystycznie mniejsze podczas terapii EMP+SoC, HR=0,83 (95%CI: 0,71; 0,96), p=0,014. Przy uwzględnieniu całkowitej liczby zdarzeń, ryzyko zakażenia dolnych dróg oddechowych również było istotnie statystycznie niższe w grupie leczonej empagliflozyną w porównaniu do grupy kontrolnej, HR=0,80 (95%CI: 0,68; 0,94), p=0,008. Podano, że zmniejszenie częstości zakażeń dolnych dróg oddechowych obserwowane podczas

terapii empagliflozyną kształtuje się na podobnym poziomie wśród pacjentów z HFmrEF (n=1967) oraz u chorych z HFpEF (n=3979) i wpływ empagliflozyny na oceniany punkt końcowy nie wykazuje interakcji z wyjściową wartością LVEF (p interakcji=0,11).

Odsetki pacjentów, u których stwierdzono zakażenie wirusem SARS-CoV2 wywołujące chorobę COVID-19 były porównywalne w grupie interwencyjnej i w grupie kontrolnej (4,8% vs 5,2%), a hazard względny wyniósł 0,91 (95%CI: 0,73; 1,14), p=0,43. Przy uwzględnieniu całkowitej liczby zdarzeń również zaobserwowano brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami odnośnie do ryzyka występowania choroby COVID-19, HR=0,96 (95%CI: 0,75; 1,23), p=0,77.

• Wczesna zmiana wartości eGFR (do 4 tygodni)

Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki analizy wczesnych zmian wartości eGFR w grupach EMP i kontrolnej w podgrupach według wyjściowej wartości LVEF.

Tabela 33. Średnioroczna zmiana wartości eGFR (CKD-EPI) [ml/min/1,73 m²/rok]; EMP+SoC vs PLA+SoC; badanie EMPEROR-Preserved – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF (Rastogi 2024).

| Populacja | EMP+SoC | | PLA+SoC | | MD (95% CI) | p interakcji |
|--|---------|--------------|---------|--------------|-------------------|--------------|
| | N | średnia (SD) | N | średnia (SD) | | |
| Analiza z podziałem populacji „on-treatment” na podgrupy (Rastogi 2024)† | | | | | | |
| LVEF ≥50% do <60% (N = 1983) | bd. | Bd. | Bd. | Bd. | -3,0 (-3,7; -2,3) | 0,82 |
| LVEF ≥60% (N = 1892) | bd. | Bd. | Bd. | Bd. | -3,3 (-4,1; -2,6) | |

W grupie EMP+SoC istotnie statystycznie częściej niż w grupie PLA+SoC występował typowy dla inhibitorów SGLT2i spadek wartości eGFR w początkowym okresie przyjmowania empagliflozyny (niezależnie od wyjściowej wartości eGFR; p interakcji = 0,82).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli publikację Wang X, He M, Jin D, Sun C, Lu H. *Effect of SGLT-2 inhibitors on acute kidney injury in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Diabetol Metab Syndr. 2024 Aug 27;16(1):207. doi: 10.1186/s13098-024-01446-1*, którą wnioskodawca opisał w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych.

Celem przeglądu była ocena wpływu leczenia pacjentów z niewydolnością serca inhibitorami SGLT2 na występowanie ostrego uszkodzenia nerek (pierwszorzędowy punkt końcowy przeglądu); jako drugorzędowe punkty końcowe oceniono także występowanie niedociśnienia (hipotensji) i hipowolemii. Ogółem populacja, jak i interwencja oceniane w przeglądzie były szersze niż zdefiniowane w analizie własnej. W analizach podgrup wyszczególniono wyniki w podgrupie pacjentów leczonych empagliflozyną – w szerokiej populacji chorych z HF (bez względu na frakcję wyrzutową, jak również z uwzględnieniem pacjentów z ostrą HF), a także wyniki w populacji pacjentów z HFpEF – jednak bez wyodrębnienia chorych leczonych empagliflozyną. Ogółem w metaanalizach uwzględniono populację 25 172 pacjentów z HF, uczestniczących w 16 badaniach z randomizacją. Leczenie inhibitorem SGLT2i prowadziło do istotnej statystycznie, 28% redukcji ryzyka ostrej niewydolności nerek, w porównaniu do placebo (RR=0,72 [95%CI: 0,61; 0,85]), przy braku istotnie zwiększonego ryzyka niedociśnienia (RR=1,21 [95%CI: 0,87; 1,70]) lub hipowolemii (RR=2,26 [95%CI: 0,70; 7,33]). Wyniki w podgrupach pacjentów z HFpEF i pacjentów leczonych empagliflozyną były spójne z wynikami głównymi cytowanej pracy. Szczegółowe wyniki zamieszczono w dokumencie wnioskodawcy, stanowiącym uzupełnienie wymagań minimalnych.

Omówione wyniki i wnioski z cytowanego przeglądu są spójne z wynikami oceny bezpieczeństwa empagliflozyny we wnioskowanej populacji z HFpEF (LVEF >50%) w analizie własnej, w której nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia ostrej niewydolności nerek ani niedociśnienia (nie raportowano ryzyka hipowolemii). Dzięki zwiększeniu mocy statystycznej w omawianej metaanalizie wykazano istotną korzyść ze stosowania SGLT2i, w tym empagliflozyny, w postaci zmniejszenia ryzyka ostrej niewydolności nerek, niemniej – z uwagi na szeroką populację cytowanego przeglądu – nie jest jasne, na ile efekt ten występuje we wnioskowanej populacji pacjentów z przewlekłą HF i wyjściową wartością LVEF >50%. Danymi pozwalającymi na najbardziej precyzyjną ocenę ryzyka omawianych zdarzeń niepożądanych we wnioskowanej populacji chorych pochodzą z populacji ITT badania EMPEROR-Preserved i zostały uwzględnione w przedłożonej AKL.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Według CHPL Jardiance, do najczęściej występujących działań niepożądanych (występujących bardzo często, tj. $\geq 1/10$) obserwowanych w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo i zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu należały: hipoglikemia (przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną, tj. we wskazaniu innym niż PNS) oraz zmniejszenie objętości płynów.

Najważniejsze ostrzeżenia:

Informacje ogólne

Empagliflozyny nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1

Kwasica ketonowa

U pacjentów z cukrzycą leczonych inhibitorami SGLT2, w tym empagliflozyną, zgłaszano przypadki kwasicy ketonowej, w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo, czy zastosowanie większych dawek empagliflozyny zwiększa ryzyko kwasicy ketonowej. Mimo że prawdopodobieństwo wystąpienia kwasicy ketonowej jest mniejsze u pacjentów bez cukrzycy, zgłaszano takie przypadki również u tych pacjentów. Należy uwzględnić ryzyko kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykle zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi. Należy natychmiast przerwać leczenie empagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem kwasicy ketonowej. Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu dużych zabiegów chirurgicznych lub ostrych ciężkich chorób. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Preferowane jest oznaczanie stężenia ciał ketonowych we krwi, niż w moczu. Leczenie empagliflozyną można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się. Przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do kwasicy ketonowej. Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem kwasicy ketonowej zalicza się osoby z małą rezerwą czynnościową komórek beta (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 i małym stężeniem peptydu C lub późno ujawniającą się cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych - ang. latent autoimmune diabetes in adults - LADA lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie), pacjentów ze stanami prowadzącymi do ograniczenia przyjmowania pożywienia lub z ciężkim odwodnieniem pacjentów, którym zmniejszono dawkę insuliny oraz pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy ostrożnie stosować inhibitory SGLT2.

Nie zaleca się wznowiania leczenia inhibitorem SGLT2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła kwasica ketonowa podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę.

Produktu leczniczego Jardiance nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1. Dane z programu badań klinicznych u pacjentów z cukrzycą typu 1 wykazały zwiększone, częste występowanie kwasicy ketonowej u pacjentów leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg i 25 mg jako uzupełnienie insuliny w porównaniu z placebo.

Niewydolność nerek

Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia empagliflozyną u pacjentów z eGFR < 20 ml/min/1,73 m². U pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² dawka dobową empagliflozyny to 10 mg. Działanie hipoglikemizujące empagliflozyny jest zależne od czynności nerek i jest zmniejszone u pacjentów z eGFR < 45 ml/min/1,73 m² i prawdopodobnie takie działanie nie występuje u pacjentów z eGFR < 30 ml/min/1,73 m².

Monitorowanie czynności nerek

Zaleca się ocenę czynności nerek w następujący sposób:

- Przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną i okresowo podczas leczenia, tzn. co najmniej raz na rok.
- Przed rozpoczęciem leczenia jakimkolwiek innym jednocześnie stosowanym produktem leczniczym, który może mieć niekorzystny wpływ na czynność nerek.

Ryzyko zmniejszenia objętości płynów

Z uwagi na mechanizm działania inhibitorów SGLT2, diureza osmotyczna towarzysząca glukozurii może spowodować nieznacznie zmniejszenie ciśnienia krwi. W związku z tym należy zachować ostrożność u pacjentów, dla których taki spadek ciśnienia krwi spowodowany przez empagliflozynę mógłby stanowić zagrożenie, takich jak pacjenci z rozpoznaną chorobą układu krążenia, pacjenci stosujący leczenie przeciwnadciśnieniowe z epizodami niedociśnienia w wywiadzie lub pacjenci w wieku 75 i więcej lat. W przypadku stanów, które mogą prowadzić do utraty płynów przez organizm (np. choroba przewodu pokarmowego) zaleca

się dokładne monitorowanie stanu nawodnienia (np. badanie przedmiotowe, pomiar ciśnienia krwi, testy laboratoryjne włącznie z oznaczeniem hematokrytu) i stężenia elektrolitów u pacjentów przyjmujących empagliflozynę. Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia empagliflozyną do czasu wyrównania utraty płynów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Wpływ empagliflozyny na wydalanie glukozy z moczem związany jest z diurezą osmotyczną, co może mieć wpływ na stan nawodnienia. Pacjenci w wieku 75 i więcej lat mogą być w większym stopniu zagrożeni wystąpieniem zmniejszenia objętości płynów. Większa liczba takich pacjentów leczonych empagliflozyną miała działania niepożądane związane ze zmniejszeniem objętości płynów w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. W związku z tym należy zwracać szczególną uwagę na przyjmowaną objętość płynów w razie jednoczesnego podawania z produktami leczniczymi mogącymi prowadzić do zmniejszenia objętości płynów (np. leki moczopędne, inhibitory ACE).

Powikłane zakażenia dróg moczowych

U pacjentów otrzymujących empagliflozynę zgłaszano przypadki powikłanych zakażeń dróg moczowych, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznicę moczopochodną. Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia empagliflozyną u pacjentów z powikłanym zakażeniem dróg moczowych.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

Zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej z cukrzycą przyjmujących inhibitory SGLT2. Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii. Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpi u nich zespół objawów, takich jak ból, wrażliwość na dotyk, rumień lub obrzęk w okolicy zewnętrznych narządów płciowych lub krocza, z jednoczesną gorączką lub uczuciem rozbicia. Należy pamiętać o tym, że martwicze zapalenie powięzi może być poprzedzone zakażeniem narządów układu moczowo-płciowego lub ropniem krocza. Jeśli podejrzewa się wystąpienie zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu Jardiance i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych).

Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W długoterminowych badaniach klinicznych innego inhibitora SGLT2 zaobserwowano zwiększoną częstość przypadków amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to „efekt klasy leków”. Podobnie jak w przypadku wszystkich chorych na cukrzycę, ważna jest edukacja pacjentów dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp.

Uszkodzenie wątroby

W badaniach klinicznych obejmujących empagliflozynę zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy empagliflozyną a uszkodzeniem wątroby.

Zwiększenie wartości hematokrytu

Obserwowano zwiększenie wartości hematokrytu podczas leczenia empagliflozyną.

Przewlekła choroba nerek

Leczenie empagliflozyną może być bardziej skuteczne u pacjentów z albuminurią.

Choroba naciekowa lub kardiomiopatia takotsubo

Nie prowadzono specyficznych badań u pacjentów z chorobą naciekową lub kardiomiopatią takotsubo. Z tego powodu nie określono skuteczności u tych pacjentów.

Laboratoryjna analiza moczu

Z uwagi na mechanizm działania produktu Jardiance, pacjenci przyjmujący go będą mieć dodatni wynik testu na zawartość glukozy w moczu.

Wpływ na badanie stężenia 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

Nie zaleca się monitorowania kontroli glikemii za pośrednictwem badania stężenia 1,5-AG, ponieważ oznaczenie stężenia 1,5-AG nie jest miarodajne w ocenie kontroli glikemii u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2. Zaleca się stosowanie innych metod monitorowania kontroli glikemii.

Komunikaty dot. bezpieczeństwa ze stron URPL, EMA

Na stronie URPL odnaleziono komunikaty dot. bezpieczeństwa (odniesienia uwzględniono w rozdz.12. Źródła) stosowania inhibitorów SGLT2, które dotyczyły występowania przypadków kwasicy ketonowej, ryzyka wystąpienia zgorzeli Fourniera. Zagrożenia te ujęto w zapisach ChPL Jardiance.

W dokumencie PRAC 2024 odnalezionym na stronie EMA zawarto informacje na temat występowania przypadków policystemii u pacjentów leczonych SGLT2i – wskazano konieczność dalszej oceny pod tym kątem

dla produktów zawierających inhibitor SGLT2. Po rozważeniu dostępnych dowodów z opisów przypadków w literaturze oraz w systemie EudraVigilance, PRAC uznał, że konieczna jest dalsza ocena sygnału nadkrwistości w przypadku produktów leczniczych zawierających dapagliflozynę, jednak w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających empagliflozynę (Jardiance) uznano, że zawarte w ChPL informacje odnośnie wzrostu hematokrytu są wystarczające i nie ma konieczności prowadzenia dalszych działań. W pozostałych dokumentach PRAC wskazuje się na zmiany oraz wyniki analiz uwzględnione w aktualnym ChPL Jardiance.

Na stronie internetowej FDA również informowano o przypadkach wystąpienia zgorzeli Fourniera u pacjentów leczonych inhibitorami SGLT2, oraz ostrzeżenie o możliwości wystąpienia kwasicy ketonowej, ostrej niewydolności nerek, urosepsie. Informacje te uwzględniono w informacji o produkcie leczniczym (FDA label). Ponadto informowano o interakcjach SGLT2i ze związkami litu (FDA label), cewkowo śródmiąższowego zapalenia nerek (FDA 2021), które są oceniane pod kątem konieczności podjęcia działań regulacyjnych. W przypadkach komunikatów dot. udarów mózgu i incydentów zakrzepowo zatorowych, ostrego zapalenia trzustki, kamicy nerkowej zdecydowano, że nie jest konieczne podjęcie działań regulacyjnych.

Szczegółowe informacje nt. komunikatów bezpieczeństwa znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdziale 7.

4.3. Komentarz Agencji

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny wnioskodawca włączył jedno badanie RCT – EMPEROR-Preserved, do którego kwalifikowano chorych z HF z LVEF >40%, jednak była możliwość wyodrębnienia wyników dla populacji docelowej, czyli z LVEF >50%. Badanie odznaczało się stosunkowo krótką medianą okresu obserwacji (nieco ponad 26 mies.), co stanowi pewne ograniczenie, zważywszy na przewlekły charakter schorzenia.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu EMPEROR-Preserved było ryzyko zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacji z powodu HF. Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść empagliflozyny (EMP) w porównaniu do placebo w podgrupie pacjentów z LVEF >30%, ale należy zwrócić uwagę, że analizując składowe tego punktu końcowego przewagę EMP wykazano tylko w aspekcie redukcji częstotliwości hospitalizacji z powodu HF, natomiast nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie redukcji ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Należy też zwrócić uwagę na pewną niekonkluzywność niektórych wyników w zależności od analizy bądź przyjętego przedziału wartości LVEF. Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na podgrupy (LVEF $\geq 50\%$; Anker 2022a) wskazuje na istotną statystycznie różnicę na korzyść EMP w zakresie I-rzędowego punktu końcowego, ale wynik ten nie jest replikowalny w większości podgrup z podziałem LVEF co 5 p.p.

Może mieć to związek z faktem, że liczebność próby EMPEROR-Preserved była szacowana dla uzyskania odpowiedniej mocy statystycznej w populacji ITT badania, a nie w podgrupach, wobec czego brak istotności statystycznej może wynikać z niewystarczającej liczebności pacjentów.

Jednak są sytuacje gdzie wśród wyników jednoznacznie nieistotnych statystycznie dla określonych przedziałów LVEF pojawiają się wyniki o odmiennym kierunku: przewaga EMP wyłącznie w przedziale LVEF >72,5% (wyjściowa wartość LVEF – kategorie co 5 p.p., inaczej zdefiniowane przedziały; Butler 2022b) czy przewaga EMP wyłącznie w przedziale LVEF $\geq 55\%$ do <60% (wyjściowa wartość LVEF – kategorie co 5 p.p.; Anker 2022a).

Wnioskodawca nie wskazał wartości minimalnej różnicy istotnej klinicznie dla oceny jakości życia w kwestionariuszu KCCQ. W publikacji Butler 2022a wskazano klinicznie istotny próg wynosząco co najmniej 5 pkt. W większości porównań wyniki nie przekroczyły tej wartości.

Część wyników przedstawionych w AK wnioskodawcy pochodzi z analiz post-hoc (Butler 2022b, Böhm 2023, Siddiqi 2023).

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono głównie w populacji ITT, niemniej docelowa subpopulacja (LVEF $\geq 50\%$ / $>50\%$) stanowiła większość ocenianej grupy chorych (LVEF $\geq 50\%$: 66,9% populacji ITT, LVEF >50%: 58,5% populacji).

Wnioskodawca nie odnalazł badań oceniających skuteczność praktyczną EMP w ocenianym wskazaniu, które spełniały predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu.

Wnioskodawca zidentyfikował w sumie 11 opracowań wtórnych, jednak nie odnalazł przeglądów systematycznych ukierunkowanych wyłącznie na ocenę skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny w leczeniu pacjentów z HFpEF. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny – Lan 2024, w którym przedstawiono wyniki wykonanej przez autorów metaanalizy sieciowej porównującej poszczególne inhibitory SGLT2 pomiędzy sobą oraz względem kontroli (leczenie standardowe lub placebo), w tym dla poszukiwanego w niniejszej analizie porównania empagliflozyny vs placebo. Dodatkowo Agencja odnalazła metaanalizę Wang 2024, którą opisano w rozdziale 4.2.2.1. niniejszej AWA.

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej Lan 2024 (HFpEF, włączone badanie EMPEROR-Preserved) wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi inhibitorów SGLT2 nad placebo w odniesieniu do hospitalizacji z powodu niewydolności serca i/lub zgonu sercowo-naczyniowego oraz zgonu z dowolnej przyczyny w populacji pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (LVEF $\geq 50\%$). Nie odnotowano znamiennych różnic w skuteczności poszczególnych inhibitorów SGLT2. Istnieją pewne niewielkie różnice w skuteczności inhibitorów SGLT2 w zależności od wartości LVEF, jednak korzyści ze stosowania tej grupy leków obserwuje się u wszystkich pacjentów z niewydolnością serca, bez względu na frakcję wyrzutową.

Oprócz przeglądu Lan 2024, wyniki dotyczące skuteczności empagliflozyny w poszukiwanej populacji wyodrębniono również w publikacjach Banerjee 2023, Cheng 2023, Fukuta 2022, Ismayl 2023, Lou 2022, Treewaree 2023 oraz w publikacjach Cheema 2023, Starr 2024 i Vaduganathan 2022. Jednak większość spośród tych opracowań miała na celu zbiorczą ocenę skuteczności całej klasy inhibitorów SGLT2, w obliczeniach i wnioskowaniu nie skupiono się na empagliflozynie jako na odrębnej interwencji, a w publikacjach wymieniono jedynie pojedyncze, istotne dla analizy własnej wyniki – przytoczono dane zaczerpnięte z publikacji źródłowych dla włączonych badań pierwotnych. Ze względu na te okoliczności nie opisano w niniejszej AWA wyników pochodzących z tych publikacji.

Pozostałe odnalezione przeglądy również uwzględniły badanie EMPEROR-Preserved i raportowały wyniki zbliżone do wyników przedstawionych AK wnioskodawcy.

Z uwagi na obecność więcej niż jednego kluczowego ograniczenia w ocenie AMSTAR2, wszystkie analizowane przeglądy systematyczne otrzymały ocenę „krytycznie niskiej wiarygodności”.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Jardiance, preparatu zawierającego substancję czynną empagliflozyna, w postaci tabletek powlekanych, w leczeniu pacjentów dorosłych z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasach NYHA II-IV pomimo zastosowania terapii opartej na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEi) lub blokerach receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorem neprylizyny z blokerem receptora angiotensynowego (ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz, o ile wskazane, diuretykach.

Wskazania te są rozszerzeniem aktualnego wskazania refundacyjnego dla empagliflozyny – produktu leczniczego Jardiance, tj. „Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z LVEF≤50% oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA: -pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (z frakcją wyrzutową z LVEF ≤40%) lub – pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF 41-50%); (Obwieszczenie MZ).

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA).

Porównywane interwencje

Za komparatory dla terapii lekiem Jardiance (EMP) uznano terapię standardową (SoC, ang. *standard of care*) – decyzję uzasadniono faktem, iż terapia wnioskowana stanowi leczenie dodane do aktualnego koszyka terapii, w którym uwzględniono (w nawiasie odsetek pacjentów stosujących grupę leków):

1. beta-blokery (BB) – (83,4%)
2. inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi) – 34,9%;
3. blokery receptora angiotensynowego (ARB) – 42,1%;
4. antagoniści receptora mineralokortykosteroidowego (MRA) – 32,2%
5. inhibitorem neprylizyny z blokerem receptora angiotensynowego (ARNi) – 1,3%;
6. iwabradyna – 1,0%.

Należy zaznaczyć, iż ARNi nie są w Polsce refundowane.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ, PPP);
- NFZ oraz świadczeniobiorcy (perspektywa wspólna, PPP+P).

Nie uwzględniono perspektywy społecznej.

Horyzont czasowy

Uwzględniono dożywotni (~30-letni) horyzont czasowy analizy.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono ocenę w horyzoncie 10- oraz 20-letnim.

Ograniczenia analizy związane ze wskazanym horyzontem czasu analizy przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

Dyskontowanie

Przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów w wysokości 5% oraz stopę dyskontowania efektów zdrowotnych w wysokości 3,5%.

Model elektroniczny

Wnioskodawca dla celów oceny ekonomicznej wykorzystał model globalny stworzony w postaci skoroszytu kalkulacyjnego (MS Excel) z wykorzystaniem języka VBA (ang. *Visual Basic for Applications*).

Do szacowania efektów zdrowotnych i kosztowych wykorzystano model zbudowany na zasadzie łańcuchów Markowa z uwzględnieniem początkowego rozkładu charakterystyki pacjentów do stanów zdrowia (model semi-Markowa), w którym stany zdrowia zdefiniowano jako kwartyle opracowane na podstawie wyników uzyskiwanych w kwestionariuszu KCCQ-CSS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Clinical Summary Score) lub też stany zgodne z klasą NYHA (New York Heart Association).

W wariacie podstawowym wykorzystywane są stany zdrowia:

- uwzględniające skalę KCCQ-CSS. Kwartyle określono na podstawie wyników w skali wyrażonej w punktach, tj:
 - Kwartyl 1: 0 - 55,73;
 - Kwartyl 2: 55,73 - 73,96;
 - Kwartyl 3: 73,96 - 88,02;
 - Kwartyl 4: 88,02 - 100
 przyjmując, że wyższa liczba punktów oznacza lepszy klinicznie wynik.
- Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (hHF – ang. *hospitalizations for heart failure*);
- Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania;
- Zgon (stan pochłaniający).

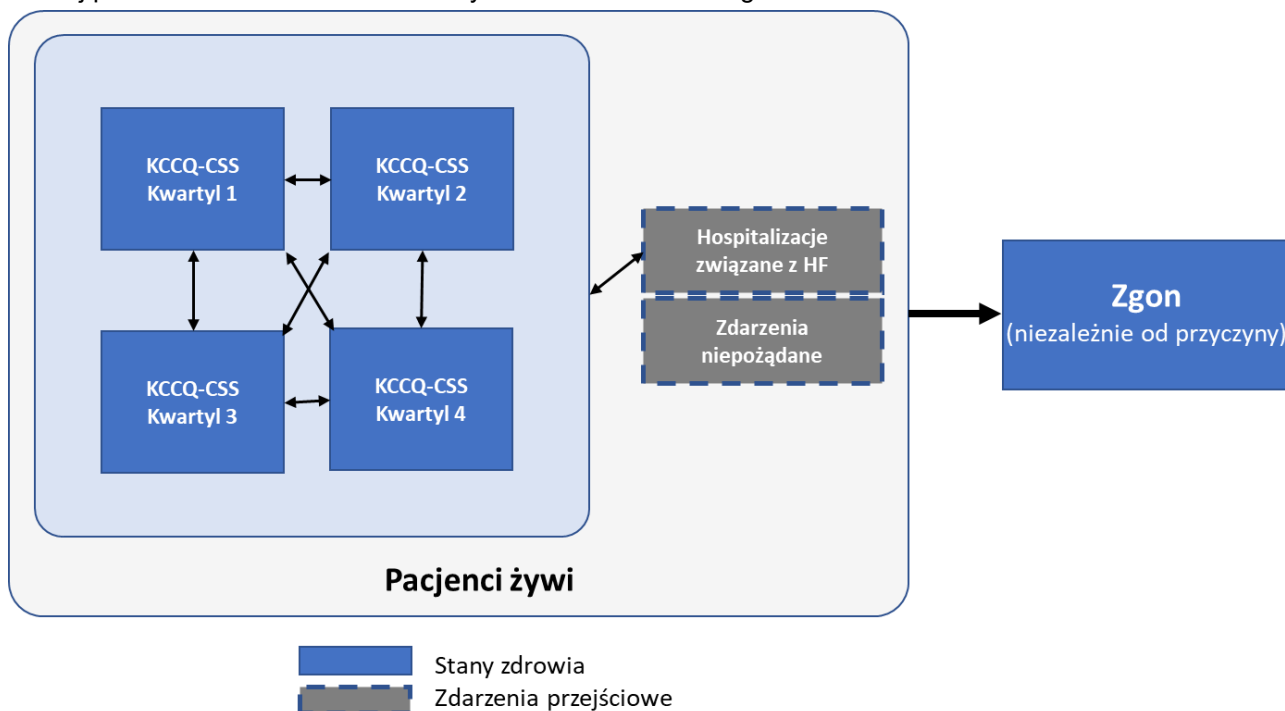
Hospitalizacje oraz zdarzenia niepożądane stanowią w modelu stany przemijające, tj. użyteczności i koszty naliczane są wyłącznie w cyklu, w którym nastąpiło zdarzenie.

Model rozpoczyna się w cyklu zero kwalifikacją pacjentów do odpowiednich kwartyli zgodnie z wynikiem KCCQ-CSS na podstawie charakterystyki początkowej określonej w badaniu *EMPEROR-Preserved*. Następnie chorzy mogli przechodzić między stanami zgodnie z macierzami przejść określonymi osobno dla ramion EMP+SoC oraz SoC, zależnymi od czasu spędzonego w modelu (w miesiącach 1-3, 4-8 oraz po 9 mies.).

Pomiędzy cyklami naliczana jest śmiertelność, następnie uwzględniane jest ryzyko przerwania terapii empagliflozyną (chorzy przechodzą do ramienia SoC).

Śmiertelność w modelu szacowana jest na podstawie dwóch modeli parametrycznych, związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi oraz śmiertelność ogólną pomniejszoną o związaną z CVD.

Poniżej przedstawiono schemat struktury modelu zastosowanego w analizie.



Rysunek 2. Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy (model Wnioskodawcy)

Cykl w modelu trwa 1 miesiąc.

Uwzględniono korektę połowy cyklu

Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 5.4.2. AE wnioskodawcy. Ograniczenia dotyczące budowy modelu przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

W poniższej tabeli zestawiono charakterystykę początkową pacjentów uwzględnioną w analizie podstawowej, w tym parametry mające wpływ na wyniki oszacowań.

Tabela 34. Charakterystyka wyjściowa populacji uwzględnionych w analizie (AE wnioskodawcy)

| Wyszczególnienie | Wartości |
|--|----------|
| Dane demograficzne | |
| Wiek, średnia | |
| Odsetek osób w wieku ≥65 lat | |
| Płeć (odsetek mężczyzn) | |
| Rasa biała | |
| Rasa żółta | |
| Rasa czarna | |
| Inne pochodzenie | |
| Regiony świata, w których pozyskano dane | |
| Azja | |
| Europa | |
| Ameryka Łacińska | |
| Ameryka Północna | |
| Pozostałe | |
| Występowanie cukrzycy | |
| Chorzy z potwierdzoną współistniejącą cukrzycą typu 2. | |
| Wynik KCCQ-CSS | |
| Kwartyl 1 (od 0 do < 55,73) | |
| Kwartyl 2 (od 55,73 do < 73,96) | |
| Kwartyl 3 (od 73,96 do < 88,02) | |
| Kwartyl 4 (od 88,02 do 100) | |
| Rozkład schematów leczenia | |
| ACEi | |
| ARB | |
| ARNi | |
| MRA | |
| BB | |
| Iwabradyna | |
| Historia kliniczna | |
| Niewydolność serca z przyczyn niedokrwiniennych | |
| Migotanie lub trzepotanie przedsionków w wywiadzie | |

Ograniczenia dotyczące charakterystyki populacji przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną określono na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej, w szczególności badania *EMPEROR-Preserved* w zakresie wybranych punktów końcowych:

- klasyfikacji do i przepływów między kwartylami wyników w skali KCCQ-CSS;
- częstość wystąpienia zdarzeń hospitalizacji związanych z niewydolnością serca;
- czasu do przerwania leczenia;
- ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych.
- ryzyko zgonu z powodu sercowo-naczyniowego.

Macierze przejść między kwartylami wyników w skali KCCQ-CSS

W poniższej tabeli przedstawiono macierz przejść pomiędzy stanami stratyfikowane na ramię leczenia oraz poszczególne cykle (1-3, 4-8 oraz powyżej 9).

Tabela 35. Macierz przejść między stanami KCCQ-CSS (AE wnioskodawcy)

| Z kwartyła (kolumna) Do kwartyła (wiersz) | Ramię EMP+SoC | | | | Ramię SoC | | | |
|--|---------------|---|---|---|-----------|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | Miesiące 1-3 | | | | | | | |
| 1 | | | | | | | | |
| 2 | | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | | |
| 4 | | | | | | | | |
| | Miesiące 4-8 | | | | | | | |
| 1 | | | | | | | | |
| 2 | | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | | |
| 4 | | | | | | | | |
| | Miesiące 9+ | | | | | | | |
| 1 | | | | | | | | |
| 2 | | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | | |
| 4 | | | | | | | | |

Ryzyko wystąpienia hospitalizacji związanej z niewydolnością serca

W modelu zaimplementowano ryzyko wystąpienia hospitalizacji przy pomocy uogólnionego modelu liniowego z rozkładem Poissona. Ryzyko określono jako zależne od leczenia oraz od wyniku (kwartyła) w skali KCCQ-CSS zgodnie ze wzorem:

$$\lambda = \exp(\beta_0 + \beta_1 \text{Leczenie} + \beta_2 \text{Kwartyła})$$

gdzie :

$$\beta_0 = \text{Wartość}$$

$$\beta_1 = \text{Wartość}$$

$$\beta_2 = \text{Wartość}$$

Czas do przerwania leczenia

Czas do zakończenia leczenia określono z zastosowaniem krzywych parametrycznych ryzyka dyskontynuacji. W analizie podstawowej zastosowano model z dopasowaniem danych do rozkładu uogólnionego gamma, natomiast w analizie wrażliwości – Weibulla. Poniżej przedstawiono parametry modelu.

Tabela 36. Parametry modelu - czas do przerwania leczenia (AE wnioskodawcy)

| Wyszczególnienie | Parametry rozkładu | | | Kwartyle KCCQ-CSS (vs kwartył 1) – korekta do parametru Mu | | |
|------------------|--------------------|------------------|-------------|--|-------|-------|
| | Sigma (skala) | Mu (wyraz wolny) | Q (kształt) | 2 | 3 | 4 |
| Wartość | 0,65 | 7,504 | 1,846 | 0,300 | 0,427 | 0,757 |

Częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaimplementowano na podstawie liczby zdarzeń raportowanych w badaniu *EMPEROR-Preserved* u co najmniej 1% chorych w przeliczeniu na 100-pacjentolat. Wartości przeliczono na prawdopodobieństwo wystąpienia w cyklu modelu.

Tabela 37. Ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie (AE wnioskodawcy)

| Wyszczególnienie | EMP+SoC | | SoC | |
|--|-----------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| | Liczba zdarzeń na 100 pacjentolat | Miesięczne prawdopodobieństwo | Liczba zdarzeń na 100 pacjentolat | Miesięczne prawdopodobieństwo |
| Zakażenie dróg moczowych | 5,56 | 0,46% | 4,53 | 0,38% |
| Zakażenie narządów płciowych | 1,20 | 0,10% | 0,39 | 0,03% |
| Ostra niewydolność nerek | 6,87 | 0,57% | 7,26 | 0,61% |
| Uszkodzenie wątroby | 2,08 | 0,17% | 2,84 | 0,24% |
| Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej | 6,78 | 0,57% | 5,38 | 0,45% |
| Niedociśnienie | 5,88 | 0,49% | 4,80 | 0,40% |
| Zdarzenia hipoglikemiczne | 1,31 | 0,11% | 1,41 | 0,12% |
| Złamanie kości | 2,43 | 0,20% | 2,30 | 0,19% |

Ograniczenia dotyczące przyjętych danych o skuteczności przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Śmiertelność

W modelu śmiertelność określono na podstawie:

- śmiertelności związanej ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (*CV-related death*) obserwowanej w badaniu *EMPEROR-Preserved*;
- śmiertelności niezwiązanej ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (*non-CVD-related death*) obserwowanej w badaniu *EMPEROR-Preserved*;
- śmiertelności w populacji ogólnej na podstawie tablic trwania życia na rok 2022 (GUS 2023);
- odsetka zgonów związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi określonym na podstawie danych Eurostatu³.

Śmiertelność związana ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi

Ze względu na brak istotnych statystycznie różnic między ramieniem EMP+SoC vs SoC do oszacowania zgonów związanych z CVD dane dot. zgonów dopasowano łącznie (wykorzystano dane ITT) do rozkładów parametrycznych. Zgodnie z oceną dopasowania wybrano rozkład Weibulla. W oszacowaniu uwzględniono dodatkowo korektę o wpływ leczenia EMP oraz o stan zdrowia chorego (kwartyle w skali KCCQ-CSS).

Tabela 38. Parametry modelu – ryzyko zgonu związanego z CVD – rozkład Weibulla (AE wnioskodawcy)

| Wyszczególnienie | Parametry rozkładu | | Efekt leczenia- (korekta do skali) | Kwartyle KCCQ-CSS (vs kwartył 1) - korekta do skali | | |
|------------------|--------------------|---------|---------------------------------------|---|--------|--------|
| | Skala | Kształt | | Opcja włączona | 2 | 3 |
| Wartość | -10,541 | 0,214 | -0,078 | -0,182 | -0,637 | -1,026 |

Śmiertelność niezwiązana ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi

Ze względu na brak istotnych statystycznie różnic między ramieniem EMP+SoC vs SoC do oszacowania zgonów niezwiązanych z CVD dane dot. zgonów dopasowano łącznie (wykorzystano dane ITT) do rozkładów parametrycznych. Zgodnie z oceną dopasowania wybrano rozkład Weibulla. Dodatkowo uwzględniono korektę o stan zdrowia chorego (kwartyle w skali KCCQ-CSS). W przypadku analizy wrażliwości uwzględniono również efekt leczenia EMP na wyniki modelu (w analizie podstawowej nieuwzględnione).

Tabela 39. Parametry modelu – ryzyko zgonu niezwiązanego z CVD – rozkład Weibulla (AE wnioskodawcy)

| Wyszczególnienie | Parametry rozkładu | | Efekt leczenia- (korekta do skali) | Kwartyle KCCQ-CSS (vs kwartył 1) - korekta do skali | | |
|------------------|--------------------|---------|---------------------------------------|---|--------|--------|
| | Skala | Kształt | | Opcja włączona | 2 | 3 |
| Wartość | -10,942 | 1,846 | 0,034 | -0,175 | -0,610 | -0,823 |

Śmiertelność i struktura zgonów w populacji ogólnej

Śmiertelność podstawową określono z uwzględnieniem prawdopodobieństwa zgonu dla każdego rocznika oraz 5-letnich (od 0 do 95 r.ż. i powyżej 95 r.ż.) współczynników zgonów z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych w Polsce w roku 2022. Oszacowania przedstawiono w rozdziale 17.4 AE wnioskodawcy.

Implementacja śmiertelności w modelu

W każdym modelu cyklu naliczane jest ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych na podstawie ww. dopasowania. Zgony z przyczyn niezwiązanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi naliczane są jako różnica między prawdopodobieństwem zgonu

Szczegóły dot. modelowania śmiertelności przedstawiono w rozdziale 6.4. AE wnioskodawcy.

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi dot. śmiertelności przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Uwzględnione koszty

W ramach analizy, ze względu na zastosowaną technikę analityczną (CUA), uwzględniono następujące kategorie kosztów różniących:

- koszty leków;
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia;
- koszty hospitalizacji związanych z niewydolnością serca;
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszt opieki terminalnej – w przypadku zdarzeń sercowo-naczyniowych.

³ https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/hlth_cd_aro_custom_14005089/default/table?lang=en [dostęp: 02.12.2024 r.]

Koszty w analizie naliczane są w każdym cyklu, odpowiednio do proporcji kohorty znajdującej się w danym stanie klinicznym (lub wystąpieniem zdarzeń niepożądanych). W poniższych podpunktach przedstawiono syntetycznie zestawienie kosztów uwzględnionych w analizie, pełne oszacowania w rozdziale 8. AE wnioskodawcy

Koszt leków

W ramach analizy ekonomicznej zastosowano ceny produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) pozyskane od podmiotu odpowiedzialnego wraz z instrumentem podziału ryzyka (RSS). Dawkowanie wynosi 10 mg raz dziennie do czasu przerwania leczenia.

Wnioskodawca zaproponował dla wnioskowanej interwencji RSS w postaci:



W tabeli poniżej przedstawiono informacje o cenach i dziennym koszcie terapii uwzględnionych w oszacowaniach wnioskodawcy.

Tabela 40. Zestawienie kosztu wnioskowanych produktów leczniczych [w zł] (opracowanie Agencji na podstawie AE i modelu wnioskodawcy)

| Wyszczególnienie | Opakowanie | CZN | UCZ | CH | CHB | CD | NFZ | Dopłata świadczeniobiorcy |
|------------------|------------|-----|-----|----|-----|----|-----|---------------------------|
| Bez RSS | 14 tabl. | | | | | | | |
| | 28 tabl. | | | | | | | |
| | 30 tabl. | | | | | | | |
| | 60 tabl. | | | | | | | |
| | Dzienny* | | | | | | | |
| Z RSS | 14 tabl. | | | | | | | |
| | 28 tabl. | | | | | | | |
| | 30 tabl. | | | | | | | |
| | 60 tabl. | | | | | | | |
| | Dzienny* | | | | | | | |

* Oszacowanie Agencji – koszt ważony udziałami opakowań

Skróty: CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu (CZN+VAT 8%), CH – cena hurtowa (CZN + marża hurtowa 6%, min 0,50 zł, max 150 zł), CHB – cena hurtowa brutto (UCZ+marża hurtowa 6%), CD – cena detaliczna – CBH + marża detaliczna (określona zależnie od podstawy limitu zgodnie z brzmieniem od 01.01.2025 r., - w przypadku ocenianego leku jest to:

- 9,45 zł+10%*x-40 zł – dla opak. 14 tabl.
- 13,45 zł+5%*x-80 zł – dla opak. 28 i 30 tabl.
- 17,45 zł+2,75%*x-160 zł – dla opak. 60 tabl.

gdzie x – CHB podstawy limitu za odpowiadające DDD)

Dodatkowo – wnioskodawca uwzględnił, iż 69,9% chorych kwalifikuje się do otrzymywania leku w ramach katalogu D2, tj. bezpłatnie w populacji 65+ lat. W tym celu przeszacowano koszty dla obu perspektyw i wariantów bez/z RSS. Do szacowania uwzględniono udział tabletek (nie opakowań, jak przedstawiono w tabeli powyżej, dlatego koszty - nieznacznie - różnią się) w sprzedaży. Poniżej przedstawiono koszt zastosowany w analizie.

Tabela 41. Koszt jednostkowy za 1 tabletkę leku Jardiance uwzględniony w analizie [w zł] (AE wnioskodawcy)

| Wyszczególnienie | Perspektywa NFZ | Perspektywa wspólna |
|------------------|-----------------|---------------------|
| Bez RSS | | |
| Z RSS | | |

Koszt terapii standardowej określono zgodnie z następującym algorytmem:

- 1) dawkowania leków u chorych z przewlekłą niewydolnością serca przedstawionych w Internie Szczeklika (Szczeklika 2019).
- 2) Do każdej grupy leków przypisano odpowiadającą grupę limitową.
- 3) Na podstawie sprawozdania o wielkości kwot refundacji w okresie od stycznia do kwietnia 2024 r. dla każdej grupy limitowej określono produkty lecznicze, które:
 - o zostały wymienione jako leki o potwierdzonej skuteczności;

- przekroczyły arbitralny próg 3% całkowitej kwoty refundacji w danej grupie w roku 2024 (w AE wskazano, że w 2021 roku).
- 4) Wyznaczono udział poszczególnych technologii, którym ważono koszty poniesionej terapii grupami leków;
- 5) Na podstawie badania *EMPEROR-Preserved* określono udziały technologii dla celów analizy;
- 6) Skalkulowano miesięczny koszt farmakoterapii.

Zgodnie z algorytmem, którego kroki opisano w AE wnioskodawcy w rozdziale 8.1.2. (str. 92-94) koszt farmakoterapii PNS wynosi w modelu:

- 109,62 zł z perspektywy NFZ;
- 150,74 zł z perspektywy wspólnej.

Koszt diagnostyki i monitorowania

Przyjęto założenie, że pacjent będzie monitorowany w ramach POZ oraz AOS – u kardiologa.

Koszt wizyty w POZ przyjęto na zero – wnioskodawca wskazał, iż lekarz pierwszego kontaktu finansowany jest w sposób ryczałtowy, niezależnie od zrealizowanej liczby świadczeń.

Koszt wizyty specjalistycznej określono na podstawie wyceny świadczenia *W12. Świadczenie specjalistyczne 2-ego typu* (75,0 pkt), którego koszt skorygowano o wartość punktu rozliczeniowego (1,67). Na podstawie sprawozdania z działalności NFZ za rok 2023 określono, że na jednego pacjenta przypada średnio 2,1 wizyty u kardiologa na rok.

Łącząc powyższe – określono cykliczny koszt wizyt w wysokości 20,04 zł.

Koszt hospitalizacji związanej z niewydolnością serca

Częstość miesięczną hospitalizacji określono na podstawie badania *EMPEROR-Preserved*.

Koszt hospitalizacji określono na podstawie średniego kosztu JGP powiązanych z niewydolnością serca, tj. grupy E52 „Zaawansowana niewydolność krążenia” oraz grupy E53G „Niewydolność krążenia”. Koszt pojedynczej hospitalizacji oszacowano z uwzględnieniem liczby hospitalizacji, dla których równocześnie raportowano kod ICD-10: I.50 oraz zastosowano korektę o wartość punktu rozliczeniowego (1,72).

Oszacowana wartość wyniosła 8 602,75 zł za zdarzenie.

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Wartość kosztu ponoszonego na zdarzenie określono na podstawie kosztu zdarzeń ambulatoryjnych, hospitalizacji oraz odsetka zdarzeń leczonych w szpitalu.

Koszt leczenia ambulatoryjnego określono na podstawie wyceny świadczenia *W12. Świadczenie specjalistyczne 2-ego typu* (75,0 pkt), którego koszt skorygowano o wartość punktu rozliczeniowego (1,67). Koszt hospitalizacji określono na podstawie odpowiedniej grupy JGP oraz sprawozdań NFZ. Przyjęto również założenia o częstości hospitalizacji oraz przedstawiono średni koszt leczenia dla poszczególnych ramion, z uwzględnieniem wartości punktu rozliczeniowego (1,67 dla zdarzeń ambulatoryjnych, 1,72 dla zdarzeń szpitalnych).

W poniższej tabeli przedstawiono kluczowe dane uwzględnione w analizie wnioskodawcy.

Tabela 42. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęte w analizie wnioskodawcy [w zł].

| Wyszczególnienie | Koszt opieki ambulatoryjnej | Koszt opieki szpitalnej | Udział pacjentów wymagających leczenia szpitalnego | Średni koszt leczenia zdarzenia niepożądanego. |
|--|-----------------------------|-------------------------|--|--|
| Zakażenie dróg moczowych | 125,25 | 1 829,75 | 0% | 125,25 |
| Zakażenie narządów płciowych | 125,25 | 3 292,20 | 0% | 125,25 |
| Ostra niewydolność nerek | 125,25 | 6 254,37 | 100% | 10 757,52 |
| Uszkodzenie wątroby | 125,25 | 4 076,07 | 50% | 3 568,05 |
| Zmniejszenie objętości wewnętrzznacyniowej | 125,25 | 1 934,16 | 0% | 125,25 |
| Niedociśnienie | 125,25 | 3 877,89 | 0% | 125,25 |
| Hipoglikemia | 125,25 | 2 924,02 | 50% | 2 577,28 |
| Złamanie kości | 125,25 | 3 037,19 | 100% | 5 223,97 |
| Ramię modelu | | | Średni miesięczny koszt leczenia AEs | |
| Ramię EMP+SoC | | | 83,19 | |
| Ramię SoC | | | 88,14 | |

Uwzględniono również, że pacjenci po przerwaniu leczenia EMP mają naliczane koszty związane ze zdarzeniami obserwowanymi w ramieniu SoC.

Koszt opieki terminalnej

W celu oszacowania kosztu przyjęto, że wszyscy pacjenci ze zgonem z powodu niewydolności serca będą przed śmiercią hospitalizowani. Wycenę przeprowadzono podobnie do oszacowania kosztu hospitalizacji z powodu niewydolności, zastępując współczynnik hospitalizacji związanych z kodem ICD-10: I50 odsetkiem hospitalizacji zakończonych zgonem.

Oszacowana wartość wyniosła 9 501,01 zł.

W przypadku zgonów niezwiązanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi nie naliczano kosztu.

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi kosztowymi przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Użyteczności stanów zdrowia

Przeprowadzony przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia (HSU, ang. *health-state utility*) przedstawiono w rozdziale 7.1. AE wnioskodawcy. Wyniki przeglądu systematycznego dla stanów zdrowia KCCQ-CSS nie zostały równocześnie uwzględnione w analizie podstawowej – przyjęto parametryzację na podstawie danych z badania *EMPEROR-Preserved*. Dodatkowo zastosowano korektę uzyskanych wartości do taryfy polskiej względem kohorty 65-74 lat. Dane z przeprowadzonego przeglądu uwzględniono dla wybranych zdarzeń niepożądanych (zakażenia narządów płciowych, niedociśnienie, hipoglikemia). W tabeli poniżej zestawiono parametry zastosowane w modelu wnioskodawcy.

Tabela 43. Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu wnioskodawcy (AE wnioskodawcy)

| Stan zdrowia | | Wartość parametru |
|--|-----------|-------------------|
| Parametry dla podstawowych stanów zdrowia | | |
| KCCQ-CSS | Kwartyl 1 | 0,745 |
| | Kwartyl 2 | 0,810 |
| | Kwartyl 3 | 0,846 |
| | Kwartyl 4 | 0,860 |
| Zgon | | 0,000 |
| Dekreenty HSU związane ze zdarzeniami niepożądanymi | | |
| Hospitalizacja związana z HF | | -0,229 |
| Zakażenie dróg moczowych | | -0,029 |
| Zakażenie narządów płciowych | | -0,038 |
| Ostra niewydolność nerek | | -0,013 |
| Uszkodzenie wątroby | | -0,018 |
| Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej | | -0,019 |
| Niedociśnienie | | -0,025 |
| Hipoglikemia | | -0,002 |
| Złamanie kości | | -0,121 |

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 7. AE wnioskodawcy.

Ograniczenia związane z przyjętymi wartościami przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki zdrowotne

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki zdrowotne uzyskane w drodze przeprowadzonego modelowania.

Tabela 44. Zestawienie wyników zdrowotnych uzyskanych w ramach analizy podstawowej (AE wnioskodawcy)

| Wyszczególnienie | | EMP+SoC | SoC | Wartość inkrementalna (%) |
|---|-----------|---------|------|---------------------------|
| Podstawowe wyniki farmakoekonomiczne | | | | |
| QALY, w tym: | Łącznie | 5,91 | 5,83 | 0,08 (+1%) |
| | Kwartyl 4 | 2,11 | 1,97 | 0,14 (+7%) |
| | Kwartyl 3 | 1,49 | 1,44 | 0,05 (+3%) |
| | Kwartyl 2 | 1,36 | 1,41 | -0,05 (-4%) |

| | | | | |
|---|-----------------------------------|--------|--------|-------------|
| | Kwartyl 1 | 1,07 | 1,13 | -0,06 (-5%) |
| | Stracone przez hospitalizacje | -0,119 | -0,127 | 0,007 (-6%) |
| | Stracone przez AEs | -0,005 | -0,005 | 0 (~8%) |
| LY, w tym | Łącznie | 7,34 | 7,26 | 0,07 (+1%) |
| | Kwartyl 4 | 2,46 | 2,29 | 0,16 (+7%) |
| | Kwartyl 3 | 1,76 | 1,71 | 0,06 (+3%) |
| | Kwartyl 2 | 1,68 | 1,74 | -0,07 (-4%) |
| | Kwartyl 1 | 1,44 | 1,52 | -0,08 (-5%) |
| Liczba zdarzeń w modelu w przeliczeniu na 100-pacjentolat | Hospitalizacje związane z HF | 7,14 | 7,61 | -0,46 (-6%) |
| | Zgony z jakiegokolwiek powodu | 11,02 | 11,15 | -0,13 (-1%) |
| | Zgony z powodu CV | 4,40 | 4,59 | -0,19 (-4%) |
| | Wystąpienia zdarzeń niepożądanych | 6,62 | 6,56 | 0,06 (+1%) |

W wyniku przeprowadzonych szacowań stwierdzono wzrost długości życia (LY) oraz wzrost długości życia skorygowanego o jakość (QALY) względem przyjętych komparatorów w dożywotnim horyzoncie modelowania.

Wyniki ekonomiczne

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki ekonomiczne oraz współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) uzyskane w wyniku przeprowadzonego modelowania bez/z uwzględnieniem RSS z podziałem na perspektywę NFZ oraz wspólną.

Tabela 45. Wyniki ekonomiczne porównania EMP+SoC vs SoC– perspektywa NFZ [w zł] (AE wnioskodawcy)

| Wyszczególnienie | Interwencja | Komparator | Wartość inkrementalna |
|---------------------------|-------------|------------|-----------------------|
| Koszt Jardiance - bez RSS | 6 757 | 0 | 6 757 |
| Koszt Jardiance – z RSS | | 0 | |
| Koszt SoC | 8 961 | 8 875 | 87 |
| Pozostałe koszty | 15 469 | 15 964 | -495 |
| Koszty łącznie – bez RSS | 31 187 | 24 838 | 6 349 |
| Koszty łącznie – z RSS | | | |

Tabela 46. Wyniki ekonomiczne porównania EMP+SoC vs SoC– perspektywa wspólna [w zł] (AE wnioskodawcy)

| Wyszczególnienie | Interwencja | Komparator | Wartość inkrementalna |
|---------------------------|-------------|------------|-----------------------|
| Koszt Jardiance - bez RSS | 7 649 | 0 | 7 649 |
| Koszt Jardiance – z RSS | | | |
| Koszt SoC | 12 323 | 12 204 | 119 |
| Pozostałe koszty | 15 469 | 15 964 | -495 |
| Koszty łącznie – bez RSS | 35 441 | 28 167 | 7 274 |
| Koszty łącznie – z RSS | | | |

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami stosowanie technologii wiąże się z wyższymi kosztami względem wyłącznie leczenia standardowego.

Współczynniki efektywności kosztowej

Tabela 47. Zestawienie współczynników inkrementalnego kosztu-użyteczności EMP+SoC vs SoC w poszczególnych perspektywach i wariantach (AE wnioskodawcy)

| Perspektywa | RSS | Inkrementalny koszt [zł] | Inkrementalny efekt zdrowotny [QALY] | Współczynnik ICUR [zł/QALY] |
|-------------|---------|--------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|
| NFZ | bez RSS | 6 349 | 0,08 | 76 735 |
| | z RSS | | | |
| Wspólna | bez RSS | 7 274 | | 87 915 |
| | z RSS | | | |

We wszystkich przeprowadzonych oszacowaniach ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności określonego jako trzykrotność produktu krajowego brutto (PKB) *per capita* w Polsce⁴.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Z związku z przedstawieniem badania RCT wykazującego przewagę w porównaniu z przyjętym komparatorem (komparatorami) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania ceny progowej zgodnie z §5 ust. 2 pkt 4 (kalkulacja względem progu opłacalności) Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych z perspektywy NFZ oraz wspólnej. Ceny przedstawiono z uwzględnieniem aktualnego progu opłacalności.

Tabela 48. Zestawienie cen progowych leku Jardiance dla poszczególnych opakowań (AE wnioskodawcy)

| Wyszczególnienie | Progowa cena zbytu netto [w zł/opak] | | | |
|----------------------------|--------------------------------------|-------|---------------------|-------|
| | Perspektywa NFZ | | Perspektywa wspólna | |
| | bez RSS | z RSS | bez RSS | z RSS |
| Jardiance 14 tabl. x 10 mg | 222,94 zł | | 172,77 zł | |
| Jardiance 28 tabl. x 10 mg | 445,88 zł | | 345,53 zł | |
| Jardiance 30 tabl. x 10 mg | 477,73 zł | | 370,21 zł | |
| Jardiance 60 tabl. x 10 mg | 955,46 zł | | 740,42 zł | |

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami ceny progowe kształtują się powyżej zaproponowanej ceny zbytu netto, niezależnie od wariantu i perspektywy.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Założenia

W ramach deterministycznej, jednokierunkowej analizy wrażliwości (OWSA) testowano wpływ 13 parametrów które przedstawiono w tabeli 51 AE wnioskodawcy (str. 104-105). W szczególności ocenie wpływu na wyniki modelu poddawano założenia dotyczące:

- stóp dyskontowych ($\pm 20\%$ wartości podstawowej);
- parametrów śmiertelności i hospitalizacji (błąd standardowy z ograniczeniem do wartości >0);
- kosztu SoC ($\pm 20\%$ wartości podstawowej), hospitalizacji, zgonu (min-max kosztu grup JGP);
- użyteczności stanów zdrowia (95% przedział ufności).

W ramach analizy scenariuszy (SA) testowano 14 scenariuszy założeń, w szczególności:

- horyzontu czasowego analizy (20 lat i 10 lat);
- brak dyskontowania;
- alternatywnych rozkładów parametrycznych dla przeżycia całkowitego i czasu do przerwania leczenia;
- brak korekty użyteczności;
- zmiana podstawy grupy limitowej;
- wzrost wycen punktów rozliczeniowych;
- modyfikacje kosztu wnioskowanego leku;
- brak dopłaty NFZ do leków 65+.

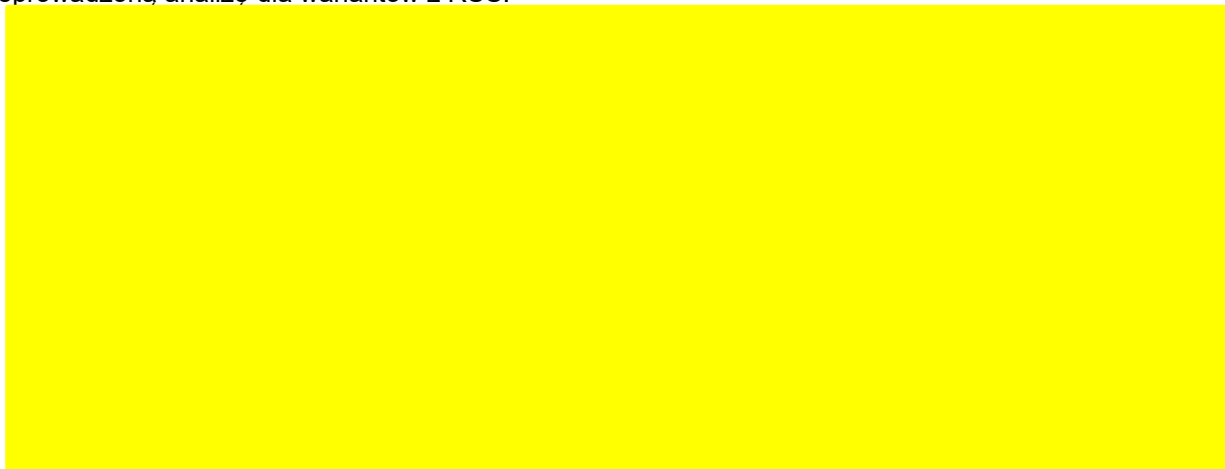
W ramach analizy probabilistycznej (PSA) stosowano różne rozkłady parametrów: normalny (jedno-/wielowymiarowy), beta, gamma, Dirichleta oraz macierze wariancji/kowariancji, w szczególności:

- macierz wariancji/kowariancji – w przypadku analizy przeżycia i użyteczności stanów zdrowia;
- rozkład Dirichleta – prawdopodobieństwo przechodzenia między stanami zdrowia;
- beta – dekrementy użyteczności związanych ze zdarzeniami klinicznymi;
- gamma – częstotliwość zdarzeń niepożądanych, parametry kosztowe.

⁴ 217 641 zł/QALY - <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/nainowsze/komunikat-prezesa-aotmit-w-sprawie-obowiazujacej-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/> [dostęp: 03.12.2024 r.]

Deterministyczna jednokierunkowa analiza wrażliwości (OWSA)

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami wnioskodawcy największą zmienność względem wyniku podstawowego stwierdzono dla parametrów śmiertelności, częstości hospitalizacji i stóp dyskontowych. Wartości przedstawiono w rozdziale 12, tabl. 59 i 61), poniżej przedstawiono wykresy syntetycznie podsumowujące przeprowadzoną analizę dla wariantów z RSS.



Rysunek 3. Rozrzut wyników OWSA - perspektywa NFZ (model wnioskodawcy)



Rysunek 4. Rozrzut wyników OWSA - perspektywa wspólna (model wnioskodawcy)

Analiza scenariuszowa

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami wnioskodawcy największą zmienność względem wyniku podstawowego stwierdzono dla wariantu z RSS dla scenariuszy:

- alternatywnego rozkładu parametrów przeżycia całkowitego: ICUR +38,7% w perspektywie NFZ i +38,8% w perspektywie wspólnej;
- skrócenie horyzontu analizy do 10 lat: ICUR +36,2% w perspektywie NFZ i +36,2% w perspektywie wspólnej;
- nieuwzględnienia dopłat do leków u chorych 65+: ICUR -32,6% w perspektywie NFZ i 0% w perspektywie wspólnej.

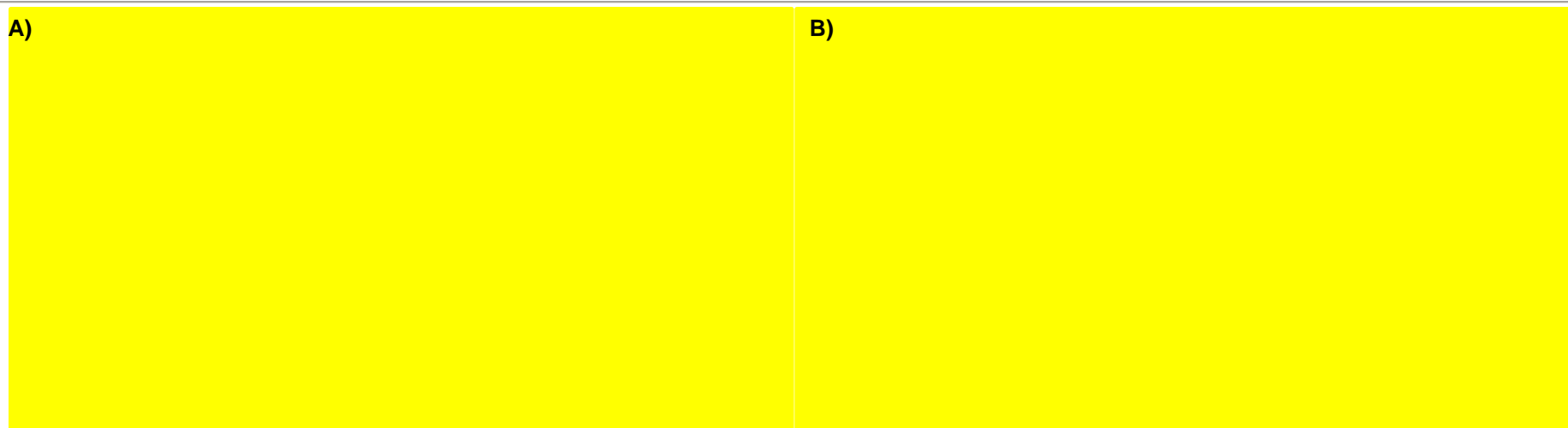
Szczegółowe wartości przedstawiono w rozdziale 12 (tabl. 60 i 62).

Probabilistyczna analiza wrażliwości

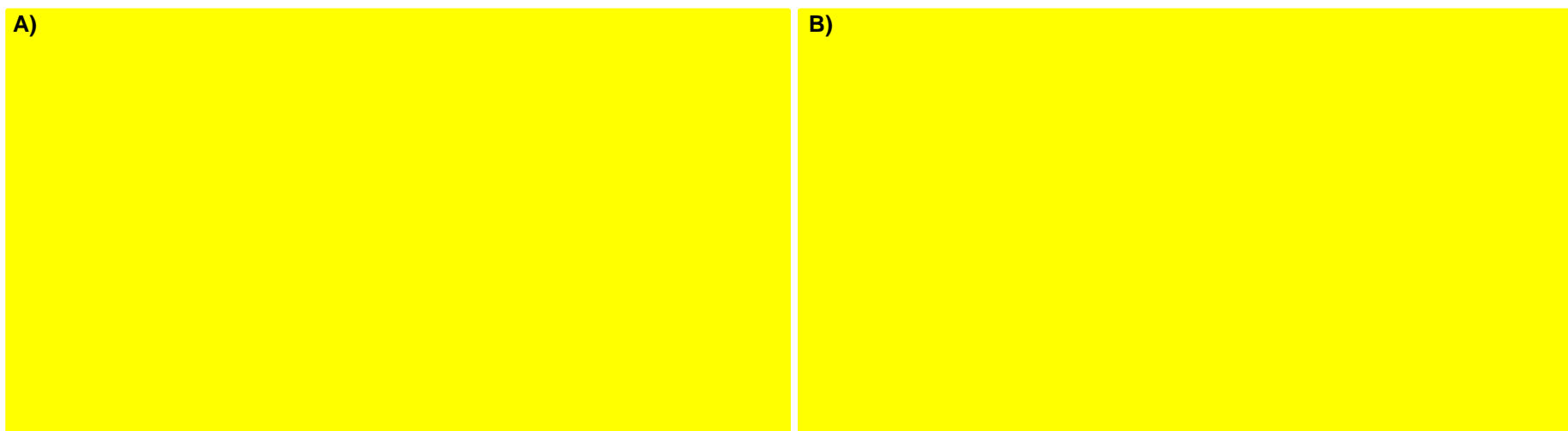
W poniższym rozdziale przedstawiono wartości z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ i wspólnej. Szczegółowe informacje dot. wyniki przedstawiono w AE wnioskodawcy (rozdział 13, str. 124-132).

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami prawdopodobieństwo efektywności kosztowej z perspektywy NFZ wynosi %, natomiast z perspektywy wspólnej – %.

Na poniższych wykresach przedstawiono graficzne wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ i wspólnej przeliczonej przez analityków Agencji do 1000 symulacji z uwzględnieniem nowego progu opłacalności.



Rysunek 5. Wykresy: A) rozrzutu wyników oraz B) akceptowalności kosztów dla porównania EMP+SoC vs SoC – perspektywa NFZ (model wnioskodawcy)



Rysunek 6. Wykresy: A) rozrzutu wyników oraz B) akceptowalności kosztów dla porównania EMP+SoC vs SoC – perspektywa wspólna (model wnioskodawcy)

W opinii analityków Agencji rozrzut wyników analizy wskazuje na niestabilność wyników zdrowotnych – stwierdzono, że ok. % wyników znajduje się w ćwiartce NW (północno-zachodniej) niezależnie od przyjętej perspektywy, wskazując na zdominowanie technologii vs komparator (SoC). Wnioskodawca wskazał w AE (str. 125):

(...), iteracje prowadzące do negatywnych efektów zdrowotnych są wyłącznie konsekwencją szerokich zakresów zmienności parametrów wejściowych, które model niejako „odziedziczył” po wynikach badania EMPEROR-Preserved.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 49. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|---|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)? | TAK | - |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | NIE | We wniosku wskazano na populację z LVEF>50%, która stanowi heterogeniczną populację i istotnie szerszą niż określona w modelu, tj. zgodną z populacją z badania <i>EMPEROR-Preserved</i> – poprzednie wnioski odnosiły się do chorych z LVEF <40% i >40%, która finalnie została ograniczona do chorych z LVEF<50%. |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | TAK | Interwencję porównano z aktualną praktyką medyczną. |
| Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? | TAK | - |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK | - |
| Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny? | TAK | - |
| Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy? | TAK | Przyjęto dożywotni horyzont czasowy analizy. |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy? | TAK | - |
| Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych? | TAK | - |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo? | ? | Wnioskodawca w analizie uwzględnił wartości podstawowe z modelu globalnego, uzyskane w ramach badania <i>EMPEROR-Preserved</i> , które były dodatkowo korygowane i współzależne od charakterystyki początkowej i kwartyli KCCQ-CSS, które złożone były z heterogenicznych populacji. |
| Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia? | TAK | - |
| Czy przeprowadzono analizy wrażliwości? | TAK | Przeprowadzono analizy: deterministyczną (OWSA), scenariuszy oraz probabilistyczną |

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 14. AE wnioskodawcy):

- W ramach analizy ekonomicznej koniecznym było przygotowanie modelu przebiegu choroby uwzględniającego efekty leczenia empagliflozyną w horyzoncie dożywotnim, ekstrapolując tym samym wyniki badania klinicznego *EMPEROR-Preserved* na okres przekraczający czas obserwacji w badaniu. Związane jest to w oczywisty sposób z koniecznością przyjęcia 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. Powyższe

- zastrzeżenia należy traktować jako główne ograniczenia analizy ekonomicznej, które jednak są naturalną cechą wszystkich analiz technologii medycznych, w których przyjmowany jest dożywni horyzont czasowy
- *Populacja docelowa, czyli dorośli pacjenci z objawową przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>50%) jest zasadniczo zgodna z populacją badania rejestracyjnego EMPEROR-Preserved, na wynikach którego oparto oszacowanie efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji. Istotną różnicą pomiędzy badaniem a warunkami refundacyjnymi w Polsce jest natomiast możliwość stosowania leków z grupy ARNi (antagoniści receptora angiotensyny II i inhibitory neprylizyny). W ramach badania EMPEROR-Preserved leki z grupy ARNi przyjmowało około 2% pacjentów (zob. Rozdział 6.1), natomiast w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia brak jest preparatów z tej grupy objętych refundacją – najwyższym prawdopodobieństwem objęcia refundacją na moment sporządzania analizy jest lek Entresto® (sakubitryl/walsartan), który otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT dnia 14.10.2016, pomimo której jednak nie został dotąd objęty refundacją. W ramach przeprowadzonego badania ankietowego, którego szczegóły omówiono w analizie wpływu na budżet do raportu HTA dotyczącego empagliflozyny w leczeniu dorosłych z HFrEF (BIA Jardiance 2021), eksperci kliniczni wskazali, że wedle ich szacunków w Polsce około 5-15% stosuje leki z grupy ARNi pomimo braku ich refundacji. Tak jak w analizie ekonomicznej przeprowadzonej dla empagliflozyny w leczeniu dorosłych z HFrEF (AE Jardiance 2021), w ramach niniejszej analizy zdecydowano się nie naliczać kosztów ARNi, kierując się między innymi problemem z określeniem rzeczywistej ceny, po której nabywane są one w Polsce przez pacjentów. Reasumując powyższe rozważania, należy uznać, że problem stosowania leków z grupy ARNi jest w większym stopniu ograniczeniem dotyczącym oszacowania kosztów, niż dotyczącym efektywności klinicznej w rozważanej populacji pacjentów.*
 - *Badanie EMPEROR-Preserved wykazało przewagę empagliflozyny w połączeniu ze standardową terapią HF w stosunku do leczenia wyłącznie SoC w zakresie obniżenia śmiertelności związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (HR = 0,91, 95% CI: 0,76-1,09), nie wykazano jednak istotności statystycznej powyższych różnic pomiędzy ramionami (badanie nie było zaprojektowane pod tym kątem). W modelu ekonomicznym uwzględniono różnice w śmiertelności pomimo braku istotności statystycznej, co należy uznać za jedno z ograniczeń analizy. Wariant, w którym nie uwzględniono efektu empagliflozyny na redukcję prawdopodobieństwa zgonu z powodów CV testowano w ramach analizy wrażliwości; szczegóły zob. Rozdział 12 [AE wnioskodawcy – przyp. analityka Agencji].*

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez Agencję

- Struktura modelu oparta na stanach zdrowia w klasach NYHA nie została poprawnie zaimplementowana co uniemożliwia wykorzystanie alternatywnej metody do oceny wrażliwości wyników.
- Struktura modelu oparta na stanach zdrowia w kwartylach skali KCCQ-CSS nie jest w pełni adekwatna do analizowanego problemu decyzyjnego – główne wyniki badania były stratyfikowane według skali NYHA, możliwe jest również, że chorzy o istotnie różnej charakterystyce znajdowali się w tym samym kwartylu (które zostały również zdefiniowane arbitralnie, dyspersja 12, 14, 18 oraz 56 pkt odpowiednio dla kwartyli 4, 3, 2 oraz 1). Problem transparentności wyników w skali KCCQ-CSS przedstawiono w ramach walidacji konwergencji.
- Struktura modelu nie pozwala na przechodzenie chorych między stanem HFpEF oraz HFrEF co istotnie ogranicza wnioskowanie dot. efektywności w zapobieganiu dalszego postępowania niewydolności serca rozumianej jako zachowanie frakcji wyrzutowej lewej komory.
- W modelu nie uwzględniono nefarmakologicznych metod leczenia i/lub kontroli przewlekłej niewydolności nerek, co w horyzoncie dożywnim może wiązać się z niedoszacowaniem kosztów.
- W modelu nie uwzględniono kosztu opieki terminalnej nad pacjentami z raportowanym zgonem niezwiązanym ze zdarzeniem sercowo naczyniowym, co stanowi niespójność względem zgonu z przyczyn CVD.
- W modelu założono przerwanie leczenia, jednakże nie uwzględniono zanikania skuteczności terapii (ang. *waning effect*). Brak dowodów na moment pojawienia się efektu zanikania i jego skali ogranicza możliwość implementacji i oceny efektu utraty skuteczności na wyniki globalne.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia danych zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 8. AE wnioskodawcy):

Nie zidentyfikowano.

Ograniczenia danych zidentyfikowane przez Agencję

- Charakterystyka populacji – wyjściowa oraz uwzględniona w parametryzacji modelu – uwzględnia subpopulacje pozaeuropejskie (łącznie % chorych było z Europy lub Ameryki Północnej). W modelu nie ma możliwości wyboru źródła danych do oceny śmiertelności z powodu CVD dla różnych regionów, co ogranicza możliwość dot. wnioskowania o skuteczności w populacji lokalnej. Jak wskazano w arkuszu 'Cohort Characteristics!D7' charakterystyka populacji ma wyłącznie charakter poglądowy, zmiana rozkładu populacji nie ma wpływu na oszacowania (brak zmiany ICUR).
- Podstawowe dane dotyczące macierzy przejść stworzonych z uwzględnieniem wyników w skali KCCQ-CSS określono w horyzoncie krótszym niż dane dostępne w badaniu (średni czas obserwacji w badaniu *EMPEROR-Preserved* wynosił 26,8 mies., natomiast dane do macierzy uwzględniają tylko 52-tygodniowy horyzont obserwacji). Ekstrapolacja danych z krótszego okresu, w kontekście braku proporcjonalności hazardu ryzyka wystąpienia zgonu z powodu sercowo-naczyniowego w początkowym okresie (Anker 2022a, rys. 2c) budzi wątpliwości co do zasadności zastosowania obserwacji z krótkiego okresu i ich ekstrapolacji dożywotnej.
- Macierze przejść zbudowano na podstawie nieopublikowanych danych co ogranicza możliwość oceny przepływów chorych między stanami. Dostępne dane o zmianach średniego wyniku KCCQ-CSS dla poszczególnych punktów czasowych nie pozwalają na ocenę wielkości kohort przechodzących między stanami.
- Wnioskodawca w oszacowaniach nie uwzględnił kosztów diagnostyki i monitorowania przewlekłej choroby serca w podstawowej opiece zdrowotnej w ramach budżetu powierzonego opieki koordynowanej. W ramach pisma uzupełniającego wskazano, że koszt ten jest ponoszony w obu ramionach przez co nie ma wpływu na wyniki. W ocenie analityków nie jest to zgodne z rzeczywistością – uwzględniając różną śmiertelność dla ramienia EMP+SoC vs SoC wszystkie koszty monitorowania i diagnostyki powinny być różnicowane między ramionami, w szczególności koszty ponoszone przez płatnika publicznego, ponieważ ujawniają się w różnym stopniu w horyzoncie dożywotnym. Ocena czy dany koszt ma wpływ na wyniki końcowe powinna wynikać z istotnych przesłanek i zestawień a nie zdefiniowana *a priori*.
- Użyteczności stanów zdrowia:
 - Przyjęte wartości zostały oszacowane z zastosowaniem preferencji brytyjskich z dopasowaniem wartości do danych polskich poprzez korektę o wynik kwartyła 4 względem populacji generalnej 65-74 lat i konsekwentną korektę względną dla pozostałych kwartyli.
 - Przyjęte wartości dla hipoglikemii nie korespondują z założeniami przyjętymi dla problemów zdrowotnych związanych z hiperglikemią – przeglądy i badania włączone do oceny np. Toujeo (OT.423.0.8.2023) oraz Glypviso (OT.4230.15.2022) po pierwsze zawierają wyszczególnienie na zdarzenia łagodne i ciężkie, a po drugie wartości są istotnie wyższe względem przyjętych w niniejszym problemie decyzyjnym.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w ramach analizy przeprowadził walidację wewnętrzną, konwergencji oraz zewnętrzną.

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował (AE, str. 98):

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- *Testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,*
- *Testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartości wejściowych,*
- *Analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel)*

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariancie analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- *Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,*

- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów (np. średniego czasu leczenia) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- Zwiększenie (redukcja) wartości użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY),
- W wariantach analizy wrażliwości dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniły się,
- Modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

W ocenie analityków Agencji kalkulator funkcjonuje poprawnie w ocenianym zakresie analizy, tj. generuje logiczne wyniki na podstawie zaimplementowanych danych. Struktura modelu jest skomplikowana (30 arkuszy dot. AE, pozostałe dot. BIA), jednocześnie czytelna (oddzielono arkusze z danymi wejściowymi, silnikiem modelu, arkuszem wynikowym, analizą wrażliwości. Część funkcjonalności została zaprogramowana w *Visual Basic for Applications* (VBA).

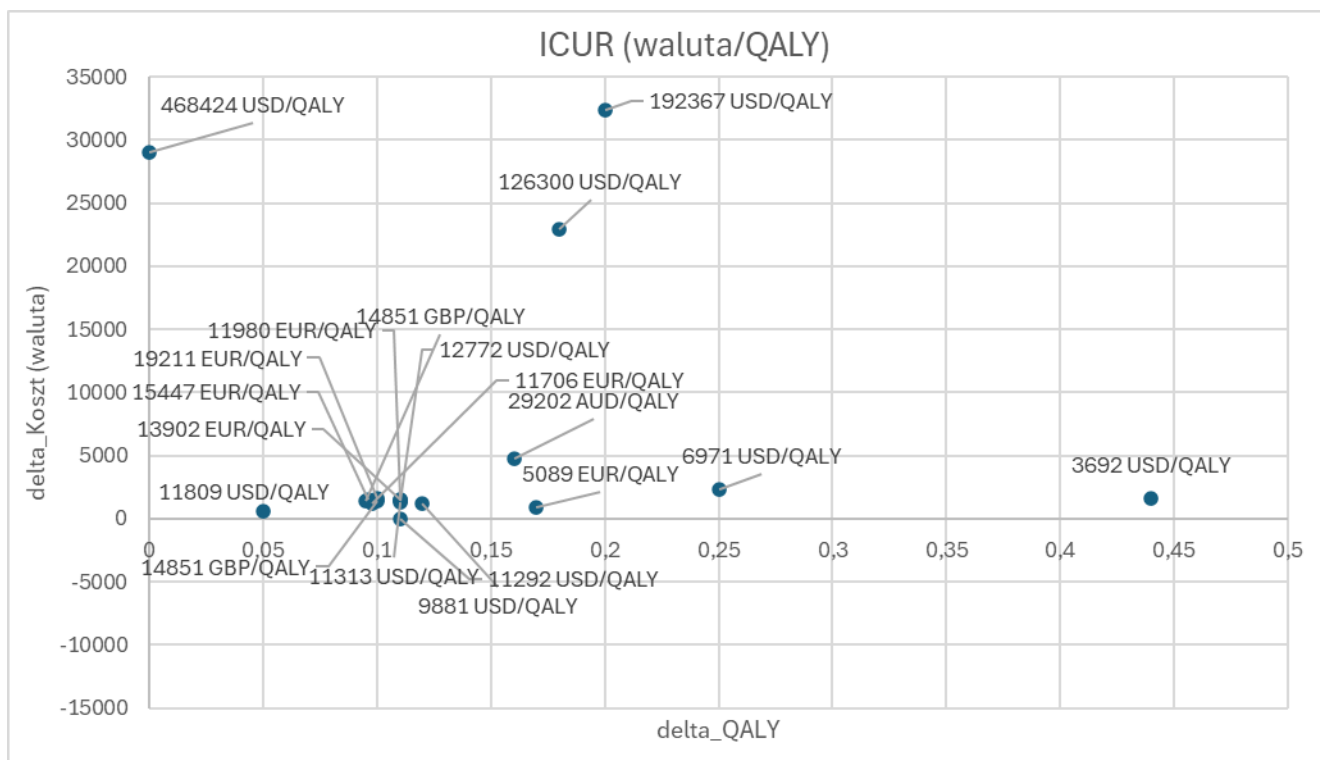
Stwierdzono liczne użycie formuł 'JEŻELI.BŁĄD', które mogą nadpisywać wyniki bez informowania osoby o zaistnieniu problemu w modelu, co ogranicza jego transparentność.

Jedynym aspektem, na który zwrócili uwagę analitycy Agencji jest zmiana opcji modelu, w której EMP wpływa na śmiertelność całkowitą – stwierdzono wzrost wskaźnika ICUR spowodowany spadkiem uzyskanego QALY – co, zgodnie z logiką, nie powinno mieć miejsca (nawet przyjmując HR=1,00, tj. jak w badaniu).

Walidacja konwergencji

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (rozdział 4. AE wnioskodawcy) odnaleziono 17 publikacji, w których przedstawiono wyniki analiz farmakoekonomicznych, m.in. dla analizowanego problemu decyzyjnego. Zestawienie przedstawiono w tabeli 9 AE wnioskodawcy (str. 28-36).

Na poniższym wykresie przedstawiono rozrzut wyników generowanych w poszczególnych publikacjach. Z wykresu usunięto porównanie przedstawione w publikacji Rone 2023, w którym porównano EMP+SoC vs DAP+SoC.



Rysunek 7. Rozrzut wyników publikacji włączonych do analizy konwergencji (opracowanie Agencji)

Zgodnie z rozrzutem wyników można stwierdzić, iż istotna część modeli generowała zbieżną wyniki farmakoekonomiczne, tj. niskie koszty i przyrosty QALY generujące niskie współczynniki ICUR. Stwierdzono równocześnie kilka wyników istotnie odstających, tj. wyniki analiz Zheng 2022 (ICUR=468 442 USD/QALY oraz ICUR=192 367 USD/QALY), analiza Cohen 2023 (ICUR=126 300 USD/QALY) oraz Lu 2023 (ICUR = 3692 USD/QALY, $\Delta QALY=0,45$, nie odnaleziono dokumentu źródłowego dla wskazanego wyniku).

Dodatkowo w ramach walidacji uwzględniono 5 raportów agencji HTA (w raporcie wskazano 6, natomiast analiza G-Ba i IQWiG to zasadniczo jedna, ta sama analiza) (CADTH 2022, G-Ba 2022, NICE 2023, PBAC 2022 oraz SMC 2023).

CADTH 2022

W kanadyjskiej analizie przedstawiono wyniki zarówno dla populacji HF_rEF jak i HF_pEF. W przypadku populacji z HF_pEF inkrementalne wyniki wnioskodawcy wyniosły +2586 CAD, +0,11 QALY, 24 462 CAD/QALY.

W reanalizie CADTH zastosowano strukturę modelu opartą o klasy NYHA. Zgodnie z przedstawionymi wynikami:

- dla klasy NYHA II: ICUR=13 857 CAD/QALY;
- dla klas NYHA III/IV: empagliflozyna była strategią zdominowaną, tj. droższą i gorszą (koszt +540 CAD, -0,23 QALY).

Jak wskazano w raporcie – skala KCCQ-CSS jest skalą podsumowującą domeny funkcjonowania fizycznego i społecznego oraz występowanie symptomów HF. Stany zdrowia zastosowane w modelu powinny mieć charakter homogeniczny, z podobnymi kosztami oraz obserwowanymi efektami klinicznymi. Jak wskazał CADTH – nie jest możliwe określenie obrazu klinicznego chorego w danym kwartylu KCCQ-CSS (str. 152). Wskazano również na wątpliwości dot. zgodności użyteczności stanów zdrowia oraz na złe praktyki modelowania.

G-Ba 2022

W analizie przedstawiono wyniki w ramach metody analizy kosztów-konsekwencji na podstawie wyników badania *EMPEROR-Preserved*. Zgodnie z oszacowaniami inkrementalny koszt terapii empagliflozyną wynosi ok. 660 EUR.

NICE 2023

W analizie włączono do oceny chorych z LVEF>40% przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji stosowania empagliflozyny i dapagliflozyny. Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami nie stwierdzono różnic między kosztem leczenia wskazanymi substancjami. Koszt roczny leczenia flozynami wyniósł 726,78 GBP, koszt uwzględniający jedno zdarzenie hospitalizacji – 3 268,78 GBP, natomiast koszt uwzględniający zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – 4 720,78 GBP. Zewnętrzny asesor – BMJ TAG, nie wskazał dodatkowych ograniczeń związanych z przedstawionymi oszacowaniami.

PBAC 2022

W analizie oceniono stosowanie empagliflozyny u chorych z LVEF>40% na podstawie tożsamego modelu ekonomicznego w horyzoncie 15-letnim.

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami współczynnik ICUR mieścił się w przedziale 15-25 tys. AUD/QALY, generując 0,0882 QALY. W ramach reanalizy PBAC, po zastosowaniu alternatywnej parametryzacji, oszacowany ICUR mieścił się w przedziale 15-35 tys. AUD/QALY.

W ramach ograniczeń wskazano na wątpliwości dot. stałości macierzy przejść i ekstrapolacji danych w horyzoncie analizy. Wskazano również, iż prawdopodobieństwo hospitalizacji z powodu niewydolności serca nie zależała od czasu, tzn. nie uwzględnia progresywnego charakteru choroby.

SMC 2023

W analizie oceniono stosowanie leku w populacji z LVEF>40%. Zgodnie z przedstawionymi wynikami oszacowany efekt kliniczny wyniósł 0,095 QALY w horyzoncie dożywotnym, koszt inkrementalny +1 736 GBP, współczynnik ICUR = 17 582 GBP/QALY.

Podsumowanie oceny konwergencji

Zgodnie z przedstawionymi raportami stwierdzono, że model generuje zbliżone wyniki do większości przeprowadzonych analiz farmakoekonomicznych.

Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca porównał wyniki generowane w modelu z wynikami otrzymanymi w publikacji głównej do badania *EMPEROR-Preserved* (Anker 2021). Zgodnie z przedstawionym zestawieniem nie stwierdzono istotnych odchyżeń pomiędzy danymi raportowanymi i wygenerowanymi.

Analitycy Agencji, w ramach oceny strukturalnej modelu i generowanych wyników z danymi zewnętrznymi przeprowadzili weryfikację wizualną wykresów *Markov trace* opracowanych na podstawie silników modelu wnioskodawcy. Dane uporządkowano od stanu najlepszego (KCCQ-CSS 4) do najgorszego (zgon z powodu CV/ zgon z innych przyczyn).



Rysunek 8. Wykres *Markov trace* dla ramienia interwencji (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)
Jaśniejszym kolorem oznaczono czas leczenia bez empagliflozyny



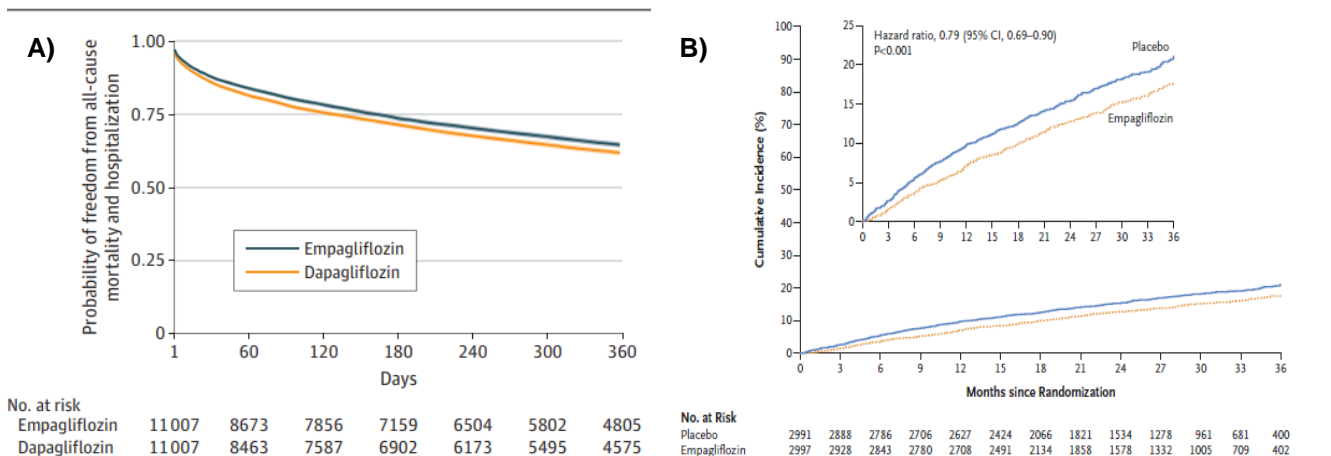
Rysunek 9. Wykres *Markov trace* dla ramienia komparatora (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

Zgodnie z przedstawionymi ścieżkami modelu nie stwierdzono istotnych różnic między wielkością kohort między ramionami.

W publikacji Anker 2021 przedstawiono wykres krzywych Kaplana Meiera dla punktu końcowego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Zbliżony punkt końcowy przedstawiono w publikacji Modzelewski 2024 na podstawie danych z rzeczywistej praktyki klinicznej, jednakże zamiast zgonu z powodu CV przedstawiono zgony ogólnie. W tabeli zbiorczej w publikacji Anker 2021 przedstawiono również dane dla zgonów ogólnie, które można uzupełniająco nanieść na krzywe w sposób równoległy (HR=1,00). Przyjmując takie założenie – dla punktu mediany = 26,1 mies. w ramieniu EMP odsetek chorych ze zdarzeniem wynosi 22,8% vs 26,0% w ramieniu SoC (oszacowany poglądowo HR wyniósł 0,877).

Wartości te są istotnie niższe niż przedstawione w publikacji Modzelewski 2024 (35,5% chorych ze zdarzeniem po 360 dniach od włączenia terapii).

Ograniczeniem danych z publikacji Modzelewski 2024 jest wielkość kohorty, która miała przeprowadzoną ocenę LVEF przed włączeniem terapii (po ok. 16% po dopasowaniu charakterystyk, w tym 1/3 z LVEF>50%). Stąd ekstrapolacja wniosków na niniejszy problem decyzyjny powinna mieć charakter poglądowy.



Rysunek 10. A) Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z dowolnej przyczyny (Modzelewski 2024) lub B) czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z powodu CVD (Anker 2021)

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach uzupełnień analiz wnioskodawca przedstawił dodatkowe oszacowania dla porównania z dapagliflozyną (produkt leczniczy Forxiga), który procedowany jest w równoległym procesie w zbliżonym treścią wskazaniu.

Poniżej przedstawiono oszacowania zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy, w którym uwzględniono wariant bez RSS i z RSS dla empagliflozyny oraz ceną dapagliflozyny z Obwieszczenia MZ. Analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe oszacowanie z uwzględnieniem ceny rzeczywistej dapagliflozyny, uwzględniającej instrument dzielenia ryzyka. Uwzględniono wyłącznie koszt flozyn, wskazując na brak istotnych różnic między pozostałymi kategoriami kosztowymi.

Tabela 50. Analiza minimalizacji kosztów dla porównania empagliflozyna vs dapagliflozyna (pismo wnioskodawcy, oszacowania Agencji)

| Wyszczególnienie | RSS | Interwencja | Komparator | Wartość inkrementalna |
|---------------------|------------------|-------------|-------------|-----------------------|
| Perspektywa NFZ | Bez RSS | 1 969,00 zł | 1 774,10 zł | 194,90 zł |
| | Z RSS - EMP | | | |
| | Z RSS – oba leki | | | |
| Perspektywa wspólna | Bez RSS | 2 229,03 zł | 1 950,19 zł | 278,84 zł |
| | Z RSS - EMP | | | |
| | Z RSS – oba leki | | | |

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami [redacted]

Poniżej przedstawiono oszacowane przez wnioskodawcę progowe ceny zbytu netto dla produktu Jardiance względem produktu Forxiga z uwzględnieniem RSS dla Jardiance.

Tabela 51. Progowe CZN dla poszczególnych opakowań leku Jardiance oszacowane względem kosztu leku Forxiga (pismo wnioskodawcy)

| Wyszczególnienie | Perspektywa NFZ | Perspektywa wspólna |
|----------------------------|-----------------|---------------------|
| Jardiance 14 tabl. x 10 mg | | |
| Jardiance 28 tabl. x 10 mg | | |
| Jardiance 30 tabl. x 10 mg | | |
| Jardiance 60 tabl. x 10 mg | | |

W celu oszacowania rzeczywistej ceny progowej, uwzględniającej instrumenty dla obu leków, przeprowadzono oszacowania, podobnie jak wnioskodawca, na podstawie CZN pojedynczej tabletki.

Tabela 52. Progowe CZN dla poszczególnych opakowań leku Jardiance oszacowane względem kosztu leku Forxiga (szacowania Agencji)

| Wyszczególnienie | Perspektywa NFZ | Perspektywa wspólna |
|----------------------------|-----------------|---------------------|
| Jardiance 14 tabl. x 10 mg | | |
| Jardiance 28 tabl. x 10 mg | | |
| Jardiance 30 tabl. x 10 mg | | |
| Jardiance 60 tabl. x 10 mg | | |

Zgodnie z powyższym

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) w postaci tabletek powlekanych, w leczeniu dorosłych pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach.

Wskazania te są rozszerzeniem aktualnego wskazania refundacyjnego dla empagliflozyny – produktu leczniczego Jardiance, tj. „Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z LVEF≤50% oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA: -pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (z frakcją wyrzutową z LVEF ≤40%) lub - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF 41-50%) (obwieszczenie MZ).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA), w której jako komparator uwzględniono aktualną standardową terapię (SoC).

W ocenie analityków Agencji **nie zachodzą** okoliczności art. 13 ust. 3. Ustawy o refundacji – wnioskodawca przedstawił badanie randomizowane, w którym wskazano na wyższą skuteczność produktu względem technologii refundowanych na dzień złożenia wniosku.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólną (NFZ+pacjent). Zaproponowano instrument podziału ryzyka:

| |
|--|
| |
| |
| |
| |
| |

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami współczynnik ICUR z perspektywy NFZ wyniósł:

- bez RSS: 76 735 zł/QALY;
- z RSS: [redacted] zł/QALY.

Przedstawione wartości znajdują się poniżej aktualnego progu opłacalności (217 641 zł).

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ istnieje grupa limitowa (251,0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny), w ramach której wnioskowana technologia jest aktualnie refundowana.

Wnioskodawca przedstawił oszacowanie progowych cen zbytu netto z perspektywy NFZ i wspólnej, które wynoszą dla poszczególnych opakowań:

- perspektywa NFZ:
 - opak. 14 tabl. – [redacted]
 - opak. 28 tabl. – [redacted]
 - opak. 30 tabl. – [redacted]
 - opak. 60 tabl. – [redacted]
- perspektywa wspólna:
 - opak. 14 tabl. – [redacted]

- o opak 28 tabl. – [REDACTED]
- o opak 30 tabl. - [REDACTED]
- o opak 60 tabl. – [REDACTED]

Analiza ekonomiczna obarczona jest kilkoma ograniczeniami:

- stwierdzono wątpliwości dot. adekwatności zastosowanej struktury modelu do analizowanego problemu decyzyjnego, nie przedstawiono alternatywnego modelu opartego o klasy NYHA;
- w modelu nie ma możliwości przechodzenia chorych między stanem HFpEF i HFrEF;
- przyjęto stałość efektu terapeutycznego;
- charakterystyka początkowa populacji w badaniu, a co za tym idzie – konstrukcja równań ryzyk, bazuje na heterogenicznej populacji z różnym standardem opieki;
- ekstrapolacja danych i stałość macierzy przejść po 52 tyg. modelowania;
- przyjęte parametry użyteczności stanów zdrowia mogą nie odpowiadać wartościom obserwowanym w lokalnej populacji.

Wskazane wyżej ograniczenia mają istotny wpływ na wnioskowanie dotyczące efektywności kosztowej terapii, często o niejasnym kierunku zmian.

Wyniki walidacji konwergencji wskazują na zbieżność wyników modelu z innymi publikowanymi w analizowanym problemie decyzyjnym. W przeanalizowanej treści raportów HTA bardzo często wskazywano na istotne ograniczenia struktury zastosowanego modelu oraz niepewności związane z zaimplementowanymi danymi.

W ramach uzupełnienia analiz wnioskodawca przedstawił dodatkowo uproszczoną analizę minimalizacji kosztów dla porównania empagliflozyna vs dapagliflozyna (produkt leczniczy Forxiga). Zgodnie z zaprezentowanymi wynikami oraz po dodatkowym uwzględnieniu informacji o RSS dla produktu leczniczego Forxiga:

- z perspektywy NFZ koszt stosowania leku Jardiance jest [REDACTED] zł w rocznym horyzoncie;
- z perspektywy wspólnej koszt stosowania leku Jardiance jest [REDACTED] zł w rocznym horyzoncie

względem leku Forxiga.

Wyniki analiz wrażliwości – jednokierunkowej i scenariuszy alternatywnych wskazywały na stabilność oszacowań. Wyniki analizy probabilistycznej sugerowały natomiast niestabilność – część inkrementalnych wyników klinicznych była ujemna. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla perspektywy NFZ oceniono na [REDACTED]%, natomiast z perspektywy wspólnej – [REDACTED]%

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy: prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji empagliflozyny (produkt leczniczy Jardiance) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach.

Horyzont czasowy analizy: 4 lata (okres obowiązywania pierwszych dwóch decyzji refundacyjnych dla leku Jardiance w rozważanym wskazaniu).

Perspektywa: perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, a także z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców, uwzględniając wyłącznie medyczne koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

Scenariusz istniejący: stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie z którym produkt leczniczy Jardiance nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu, natomiast jest refundowany we wskazaniach zdefiniowanych w aktualnym Obwieszczeniu MZ⁵. Zgodnie ze stanem aktualnym przyjęto, że wszyscy pacjenci otrzymują preparaty stosowane w ramach leczenia standardowego HFpEF.

Scenariusz nowy: sytuacja, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Jardiance we wnioskowanym wskazaniu. W tym scenariuszu, wnioskowana interwencja będzie stopniowo rozpowszechniać się w terapii przewlekłej niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową, aż do osiągnięcia udziałów docelowych.

Założenia dotyczące scenariusza nowego:

- o poziom odpłatności: 30%
- o kategoria dostępności refundacyjnej: w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- o grupa limitowa: istniejąca „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny”
- o struktura rynku:
 - udziały empagliflozyny (w nawiasach wartości dla wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego): rok 1. - [redacted], rok 2. - [redacted], rok 3. - [redacted], rok 4. - [redacted]
 - udziały innych inhibitorów SGLT-2: [redacted] (wszystkie lata)
 - udziały SoC: rok 1. - [redacted], rok 2. - [redacted], rok 3. - [redacted], rok 4. - [redacted].

Analizę przeprowadzono w trzech wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym) oraz skrajnych (minimalnym oraz maksymalnym), w których testowano alternatywne założenia dotyczące udziałów rynkowych wnioskowanej interwencji w pierwszych latach refundacji.

⁵ Aktualne wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Jardiance:

<1> Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: - wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, - dyslipidemia, - nadciśnienie tętnicze, - palenie tytoniu, - otyłość;

<2> Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z LVEF \leq 50% oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA: - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (z frakcją wyrzutową z LVEF \leq 40%) lub - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF 41-50%);

<3> Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR $<$ 60 ml/min/1.73m², albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Analiza wpływu na budżet zawierała również deterministyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji docelowej oszacowano dwuetapowo: w pierwszej kolejności przeprowadzając oszacowanie na 2018 rok, na podstawie danych raportowanych przez Ministerstwo Zdrowia na stronie <http://analizy.mz.gov.pl/app/niewydolnoscserca>, a następnie szacując liczebność populacji docelowej w kolejnych latach refundacji leku Jardiance.

Wnioskodawca wykorzystał następujące źródła w celu oszacowania liczebności populacji na poszczególnych etapach kalkulacji:

- liczba chorych z HF w Polsce (chorobowość) – dane Departament Analiz i Strategii MZ <http://analizy.mz.gov.pl/app/niewydolnoscserca>
- Zachowana lub łagodnie obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF > 40%) – rejestr EURObservational Research Programme: The Heart Failure Pilot Survey, subpop. PL (Zabojszcz 2013)
- Zachowana frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF > 50%) – polskie badanie HF-POL (Major 2024)
- eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² – oszacowanie w oparciu o dane z charakterystyki klinicznej 100 pacjentów pilotażowego rejestru chorych z nie-wydolnością serca hospitalizowanych w szpitalu powiatowym w Polsce (Praska-Ogińska 2017)
- Klasa NYHA II-IV pomimo leczenia – badanie NATPOL 2011 (Puch-Walczak 2022)
- Wykluczenie wskazań, w których empagliflozyna jest już refundowana (współwystępowanie HFpEF z T2DM i PChN) – oszacowanie z metodyką analogiczną do przedstawionej w analizie dla dapagliflozyny (AWA Forxiga 2020)
- Liczba chorych spełniających kryteria (populacja docelowa) – wynik obliczeń w oparciu o opisane parametry.

Wniosek z 2022 r. dotyczył leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, więc w zakresie wartości LVEF częściowo pokrywał się z obecnie wnioskowaną populacją docelową.

Kategorie kosztów uwzględnionych w analizie:

- koszty leków (Jardiance i SoC)
- koszty diagnostyki i monitorowania
- koszty hospitalizacji związanych z HF
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
- koszty zgonów z powodów sercowo-naczyniowych

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

| Populacja | I rok | II rok | III rok | IV rok |
|--|---|--------|---------|--------|
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku | | | | |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | ok. 198 000 / rok (tj. 197 570 pacjento-terapii empagliflozyną, obejmuje cukrzycę, PChN i PNS) | | | |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym | | | | |

Analiza podstawowa**Perspektywa płatnika publicznego z RSS****Tabela 54. Wyniki BIA – wariant podstawowy, perspektywa płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS [zł]**

| Scenariusz | Rok 1. | Rok 2. | Rok 3. | Rok 4. |
|------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Scenariusz istniejący | 323 826 364 | 329 508 803 | 335 188 439 | 340 865 273 |
| Scenariusz nowy | | | | |
| Refundacja Jardiance | | | | |
| Wydatki inkrementalne | | | | |
| Wzrost [%] | | | | |

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego związany z objęciem refundacją leku Jardiance w ramach terapii HFpEF w Polsce wyniesie w kolejnych latach refundacji:

W relacji do obecnych wydatków płatnika publicznego, przedstawionych w scenariuszu istniejącym, oznacza to wzrost o odpowiednio od % do % rocznie w trakcie czteroletniego horyzontu czasowego.

Wyniki szczegółowe przedstawiono tylko dla wariantu z RSS.

Tabela 55. Szczegółowe wyniki BIA – wariant podstawowy, perspektywa płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS [zł]

| Rok | Koszty | | | | | | | |
|-----------------------------------|-----------------|------------|-----------------------------|-------------------|--------------|------------|--------------------|----------|
| | Leki: Jardiance | Leki: SoC | Diagnostyka i monitorowanie | Hospitalizacja HF | Leczenie AEs | Zgony CV | Całkowite | Pacjenta |
| Scenariusz istniejący [zł] | | | | | | | | |
| 1. | 0 | 63 404 798 | 28 354 081 | 73 035 754 | 124 713 135 | 34 318 597 | 323 826 364 | 0 |
| 2. | 0 | 64 517 412 | 28 851 633 | 74 317 370 | 126 901 575 | 34 920 812 | 329 508 803 | 0 |
| 3. | 0 | 65 629 478 | 29 348 939 | 75 598 354 | 129 088 936 | 35 522 731 | 335 188 439 | 0 |
| 4. | 0 | 66 740 995 | 29 846 000 | 76 878 707 | 131 275 218 | 36 124 353 | 340 865 273 | 0 |
| Scenariusz nowy | | | | | | | | |
| 1. | | 63 404 798 | 28 354 081 | 72 742 701 | 124 432 769 | 34 209 462 | | 0 |
| 2. | | 64 517 412 | 28 851 633 | 73 465 203 | 126 086 299 | 34 603 460 | | 0 |
| 3. | | 65 629 478 | 29 348 939 | 74 138 715 | 127 692 486 | 34 979 151 | | 0 |
| 4. | | 66 740 995 | 29 846 000 | 74 532 220 | 129 030 313 | 35 250 505 | | 0 |
| Wydatki inkrementalne | | | | | | | | |
| 1. | | 0 | 0 | -293 052 | -280 366 | -109 135 | | 0 |
| 2. | | 0 | 0 | -852 167 | -815 276 | -317 353 | | 0 |
| 3. | | 0 | 0 | -1 459 639 | -1 396 450 | -543 580 | | 0 |
| 4. | | 0 | 0 | -2 346 486 | -2 244 905 | -873 848 | | 0 |

Perspektywa płatnika publicznego bez RSS**Tabela 56. Wyniki BIA – wariant podstawowy, perspektywa płatnika publicznego, bez uwzględnienia RSS [zł]**

| Scenariusz | Rok 1. | Rok 2. | Rok 3. | Rok 4. |
|------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Scenariusz istniejący | 323 826 364 | 329 508 803 | 335 188 439 | 340 865 273 |
| Scenariusz nowy | 329 829 955 | 346 966 657 | 365 091 221 | 388 936 373 |
| Refundacja Jardiance | 6 686 143 | 19 442 650 | 33 302 452 | 53 536 339 |
| Wydatki inkrementalne | 6 003 591 | 17 457 854 | 29 902 782 | 48 071 101 |
| Wzrost [%] | 1,85% | 5,30% | 8,92% | 14,10% |

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego związany z objęciem refundacją leku Jardiance w ramach terapii HFpEF w Polsce wyniesie w kolejnych latach refundacji: 6,0 mln zł, 17,5 mln zł, 29,9 mln zł i 48,1 mln zł. W relacji do obecnych wydatków płatnika publicznego, przedstawionych w scenariuszu istniejącym, oznacza to wzrost o odpowiednio od 1,8% do 14,1% rocznie w trakcie czteroletniego horyzontu czasowego.

Perspektywa wspólna z RSS**Tabela 57. Wyniki BIA – wariant podstawowy, perspektywa wspólna, z uwzględnieniem RSS [zł]**

| Scenariusz | Rok 1. | Rok 2. | Rok 3. | Rok 4. |
|------------|--------|--------|--------|--------|
|------------|--------|--------|--------|--------|

| | | | | |
|------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Scenariusz istniejący | 407 493 766 zł | 414 644 384 zł | 421 791 473 zł | 428 935 038 zł |
| Scenariusz nowy | | | | |
| Koszt Jardiance | | | | |
| Wydatki inkrementalne | | | | |
| Wzrost [%] | | | | |

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego i świadczeniobiorców związany z objęciem refundacją leku Jardiance w ramach terapii HFpEF w Polsce wyniesie w kolejnych latach [redacted]. W relacji do obecnych wydatków z perspektywy wspólnej, przedstawionych w scenariuszu istniejącym, oznacza to wzrost o odpowiednio od [redacted] % do [redacted] % rocznie w trakcie czteroletniego horyzontu czasowego.

Wyniki szczegółowe przedstawiono tylko dla wariantu z RSS.

Tabela 58. Szczegółowe wyniki BIA – perspektywa wspólna, z uwzględnieniem RSS.

| Rok | Koszty | | | | | | | |
|------------------------------|-----------------|-------------|-----------------------------|-------------------|--------------|------------|--------------------|------------|
| | Leki: Jardiance | Leki: SoC | Diagnostyka i monitorowanie | Hospitalizacja HF | Leczenie AEs | Zgony CV | Całkowite | Pacjenta |
| Scenariusz istniejący | | | | | | | | |
| 1. | 0 | 147 072 200 | 28 354 081 | 73 035 754 | 124 713 135 | 34 318 597 | 407 493 766 | 83 667 402 |
| 2. | 0 | 149 652 993 | 28 851 633 | 74 317 370 | 126 901 575 | 34 920 812 | 414 644 384 | 85 135 581 |
| 3. | 0 | 152 232 513 | 29 348 939 | 75 598 354 | 129 088 936 | 35 522 731 | 421 791 473 | 86 603 035 |
| 4. | 0 | 154 810 760 | 29 846 000 | 76 878 707 | 131 275 218 | 36 124 353 | 428 935 038 | 88 069 765 |
| Scenariusz nowy | | | | | | | | |
| 1. | [redacted] | 147 072 200 | 28 354 081 | 72 742 701 | 124 432 769 | 34 209 462 | [redacted] | [redacted] |
| 2. | [redacted] | 149 652 993 | 28 851 633 | 73 465 203 | 126 086 299 | 34 603 460 | [redacted] | [redacted] |
| 3. | [redacted] | 152 232 513 | 29 348 939 | 74 138 715 | 127 692 486 | 34 979 151 | [redacted] | [redacted] |
| 4. | [redacted] | 154 810 760 | 29 846 000 | 74 532 220 | 129 030 313 | 35 250 505 | [redacted] | [redacted] |
| Wydatki inkrementalne | | | | | | | | |
| 1. | [redacted] | 0 | 0 | -293 052 | -280 366 | -109 135 | [redacted] | [redacted] |
| 2. | [redacted] | 0 | 0 | -852 167 | -815 276 | -317 353 | [redacted] | [redacted] |
| 3. | [redacted] | 0 | 0 | -1 459 639 | -1 396 450 | -543 580 | [redacted] | [redacted] |
| 4. | [redacted] | 0 | 0 | -2 346 486 | -2 244 905 | -873 848 | [redacted] | [redacted] |

Perspektywa wspólna bez RSS

Tabela 59. Wyniki BIA – wariant podstawowy, perspektywa wspólna, bez uwzględnienia RSS [zł]

| Scenariusz | Rok 1. | Rok 2. | Rok 3. | Rok 4. |
|------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Scenariusz istniejący | 407 493 766 | 414 644 384 | 421 791 473 | 428 935 038 |
| Scenariusz nowy | 414 380 342 | 434 669 871 | 456 092 241 | 484 076 249 |
| Koszt Jardiance | 7 569 128 | 22 010 283 | 37 700 437 | 60 606 450 |
| Wydatki inkrementalne | 6 886 575 | 20 025 487 | 34 300 768 | 55 141 211 |
| Wzrost [%] | 1,69% | 4,83% | 8,13% | 12,86% |

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego i świadczeniobiorców związany z objęciem refundacją leku Jardiance w ramach terapii HFpEF w Polsce wyniesie w kolejnych latach: 6,8 mln zł, 20,0 mln zł, 34,3 mln zł i 55,1 mln zł. W relacji do obecnych wydatków z perspektywy wspólnej, przedstawionych w scenariuszu istniejącym, oznacza to wzrost o odpowiednio od 1,7% do 12,9% rocznie w trakcie czteroletniego horyzontu czasowego.

Warianty skrajne

Perspektywa płatnika publicznego

Przyjmując perspektywę płatnika publicznego, prognozowany wzrost wydatków w wariantcie minimalnym wynosi [redacted] rocznie z uwzględnieniem RSS oraz 2,6-29,5 mln zł rocznie w analizie bez uwzględnienia RSS.

Przyjmując perspektywę płatnika publicznego, prognozowany wzrost wydatków w wariacie maksymalnym wynosi [redacted] rocznie z uwzględnieniem RSS oraz 9,4-66,7 mln zł rocznie w analizie bez uwzględnienia RSS.

Perspektywa wspólna

Przyjmując perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców, prognozowany wzrost wydatków w wariacie minimalnym wynosi [redacted] rocznie z uwzględnieniem RSS oraz 3,0-33,8 mln zł rocznie w analizie bez uwzględnienia RSS.

Przyjmując perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców, prognozowany wzrost wydatków w wariacie maksymalnym wynosi [redacted] rocznie z uwzględnieniem RSS oraz 10,8-76,5 mln zł rocznie w analizie bez uwzględnienia RSS.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 60. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|--|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione? | ? | Uzasadnienia można uznać za poprawne. Populacja docelowa ma objąć pacjentów z LVEF >50%, czyli nie ma wskazanej wartości maksymalnej tego parametru. Kwestią dyskusyjną pozostaje brak wskazania maksymalnej wartości LVEF u pacjentów leczonych empagliflozyną, zważywszy na niekonkluzywne wyniki w niektórych przedziałach LVEF. |
| Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego? | TAK | Horyzont 4-letni (okres obowiązywania dwóch pierwszych decyzji refundacyjnych) |
| Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku? | TAK | - |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione? | ? | [redacted], gdzie eksperci wypowiedzieli się nt. zbliżonego choć nie identycznego wskazania, tj. pacjenci z PNS z LVEF > 40% oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, u których poziom NT-proBNP > 300 pg/ml oraz z potwierdzoną w badaniu EKG strukturalną chorobą serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory). |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej? | ? | Wnioskodawca przyjął jako komparator kontynuację dotychczas stosowanego leczenia standardowego (SoC) +/- placebo. Na SoC składają się: diuretyki, ACEi, beta-blokery, ARB, MRA i ARNi. Trzeba mieć na uwadze potencjalną potrzebę ujednoczenia wskazań dla ocenianych w Agencji dwóch flozyn: empagliflozyny i dapagliflozyny. W takiej sytuacji obydwie substancje będą ze sobą konkurować i będą stanowić wobec siebie komparatory. |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | TAK | Raport refundacyjny NFZ za okres styczeń – sierpień 2024 r. wskazuje na trend wzrostowy dla refundacji empagliflozyny (dla wszystkich 3 wskazań) w porównaniu do poprzednich okresów analizy ⁶ . Wnioskodawca również zakłada wzrost chorobowości HFpEF, co przełoży się na wzrost refundacji dla empagliflozyny. Należy zwrócić uwagę, że wniosek refundacyjny obejmuje 4 opakowania leku Jardiance (14, 28, 30 i to tabl.), a na aktualnym Obwieszczeniu MZ figuruje tylko jedno opakowanie leku zawierające 28 tabl. |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku? | TAK | - |

⁶ Według raportu refundacyjnego NFZ (<https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8699.html>) kwota refundacji za produkt leczniczy Jardiance (28 tabl.) za okres styczeń – sierpień 2024 wyniosła 259 181 110,08 zł.

Należy mieć na uwadze, że kwota ta co obejmuje wszystkie 3 refundowane wskazania (cukrzyca, przewlekła niewydolność serca i przewlekła choroba nerek), ale zauważalny jest trend wzrostowy kwoty refundacji leku Jardiance, zarówno w porównaniu do poprzedniego okresu analizy tj. styczeń – lipiec 2024 (+15,46%) jak i w porównaniu do analogicznego okresu poprzedniego roku (+143,45%).

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|--|
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji? | ? | Wnioskodawca nie ustosunkował się do kwestii poziomu odpłatności. Lek w dotychczasowych wskazaniach (w tym w PNS) był refundowany z aktualnie proponowaną odpłatnością 30%. |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione? | ? | Wnioskodawca nie uzasadniał kwalifikacji do grupy limitowej. Lek Jardiance obecnie umieszczony jest w grupie limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny”, w której oprócz empagliflozyny refundowane są również dapagliflozyna (lek Forxiga) i kanagliflozyna (lek Invokana, brak refundacji w PNS). |
| Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań? | TAK | Przeprowadzono analizę w dodatkowych dwóch wariantach skrajnych, w których testowano alternatywne założenia dotyczące udziałów rynkowych wnioskowanej interwencji oraz deterministyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu. |

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

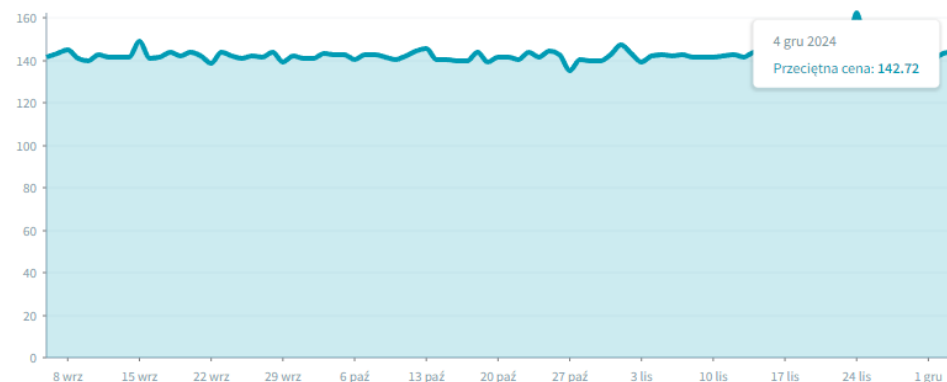
- Horyzont analizy przekracza okres wyłączności rynkowej produktu leczniczego Jardiance (wygaśnięcie patentu podstawowego w dniu 11.03.2025 r.), co może powodować zawyżenie kosztów w przyjętym (4-letnim) horyzoncie analizy.
- W oszacowaniu wielkości populacji nie uwzględniono czasu do przerwania leczenia zaimplementowanego w modelu ekonomicznym.
- Zastosowany parametr *compliance* dotyczy innego problemu zdrowotnego (cukrzyca typu 2). Wskazany stopień adherencji (72% po roku, mierzony jako współczynnik leków posiadanych do oszacowanego zapotrzebowania) mógł być związany z terapią wielolekową i koniecznością dostosowywania dawek w zależności od kontroli glikemii, w tym stężenia HbA1c. Znaczna część danych pochodzi ze stanów zjednoczonych z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu, co również mogło mieć istotny wpływ na stosowanie (np. z powodu wyższej ceny w początkowym okresie życia produktu).
- Wątpliwości budzi przyjęta struktura penetracji rynku – w kontekście łącznej populacji mogącej stosować lek (ok. 2,2 mln osób, w tym ok. 610 tys. chorych z PNS) aktualna penetracja rynku (ok. 200 tys. chorych) oraz planowana penetracja na podstawie opinii ekspertów wydaje się niedoszacowana, szczególnie że dane pozyskano w 2022 roku, natomiast w roku 2023 wprowadzono zmianę w ustawie o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 13 lipca 2023 r.⁷, w której rozszerzono katalog D2, tj. leków wydawanych bezpłatnie, na osoby powyżej 65 r.ż. Wprowadzona zmiana może mieć istotny wpływ na penetrację rynku, a w kontekście obecnych wytycznych leczenia przewlekłej niewydolności serca – krytycznie wpływa na dynamikę rozpowszechnienia terapii.
- W populacji aktualnie stosującej produkt leczniczy Jardiance nie uwzględniono chorych, którzy stosują lek poza wskazaniem refundacyjnym. Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie agregatu internetowego GdziePoLek⁸ opakowanie zawierające 30 tabl. (aktualnie refundowane wyłącznie 28 tabl.) jest szeroko dostępne w aptekach, a jego średnia cena z okresu ostatnich 6 miesięcy oscyluje wokół ceny 142,00 zł za opakowanie, co jest kwotą niższą niż wnioskowana cena detaliczna. Koszt ten nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, w związku z czym należy domniemywać, że część pacjentów, szczególnie młodszych (tj. nieobjętych refundacją w ramach katalogu D2), oraz niespełniających kryteriów refundacyjnych może dokonywać zakupu prezentacji aktualnie nier refundowanej – na co również wskazują raporty z cytowanego agregatu.

⁷ <https://dziennikustaw.gov.pl/DU/2023/1733/D2023000173301.pdf> [dostęp: 05.12.2024 r.]

⁸ <https://www.gdziepolek.pl/> [dostęp: 05.12.2024 r.]

A) Przeciętna cena

w zł

**B) Sprzedaż ilościowo**

opakowań na aptekę, średnia obejmuje także apteki, które nie miały produktu



Rysunek 11. Przeciętna A) cena produktu leczniczego, B) sprzedaż opakowań Jardiance 30 tabl. powł., 10 mg - dane z 1860 do 2120 aptek (gdziepolek.pl, dostęp: 05.12.2024 r.)

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Celem przetestowania wrażliwości wyników analizy wpływu na budżet na przyjęte założenia oraz wartości parametrów wejściowych modelu przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Wnioskodawca przygotował 14 scenariuszy, dla których wygenerowano wyniki z perspektyw płatnika publicznego oraz wspólnej, w wariantach z oraz bez RSS. Dodatkowym elementem analizy wrażliwości były również analizowane warianty skrajne, tj. wariant minimalny oraz maksymalny.

Analizowane scenariusze przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 61. Scenariusze uwzględnione w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.

| Nr | Nazwa scenariusza | Założenia/wartości przyjęte w analizie podstawowej | Testowane warunki w ramach analizy wrażliwości | Komentarz |
|----|----------------------------------|---|--|--|
| 1 | Cena zbytu netto Jardiance +10% | | | Alternatywne warunki finansowania testowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 |
| 2 | Cena zbytu netto Jardiance - 10% | | | |
| 3 | Brak wzrostu chorobowości HF | Logarytmiczny trend wzrostu chorobowości na przewłęką niewydolność serca w Polsce | Brak wzrostu chorobowości na przewłęką niewydolność serca w Polsce | W ramach AW przetestowano alternatywne |

| Nr | Nazwa scenariusza | Założenia/wartości przyjęte w analizie podstawowej | Testowane warunki w ramach analizy wrażliwości | Komentarz |
|----|--|---|---|---|
| 4 | Wykładniczy wzrost chorobowości HF | Logarytmiczny trend wzrostu chorobowości na przewlekłą niewydolność serca w Polsce | Wykładniczy trend wzrostu chorobowości na przewlekłą niewydolność serca w Polsce | założenia dotyczące trendu wyznaczonego na podstawie danych historycznych |
| 5 | Minimalny wskaźnik <i>compliance</i> dla flozyn | 72% | 55% | Wykorzystano minimalną oraz maksymalną wartość przedstawioną w ramach przeglądu <i>Ofori-Asenso 2021</i> |
| 6 | Maksymalny wskaźnik <i>compliance</i> dla flozyn | 72% | 86% | |
| 7 | Koszty zdarzeń - 1. rok leczenia | Średnioroczne z pierwszych trzech lat terapii | Koszty w pierwszym roku terapii | Koszty zdarzeń generowano na podstawie wyników modelu ekonomicznego (<i>AE Jardiance 2022</i>) |
| 8 | Koszty zdarzeń - średnioroczne (5 lat leczenia) | Średnioroczne z pierwszych trzech lat terapii | Średnioroczne z pierwszych pięciu lat leczenia | |
| 9 | Oszacowanie liczebności populacji docelowej: odsetek chorych z HF z zachowaną lub łagodnie obniżoną LVEF (> 40%) | 41% (<i>Zabojszcz 2013</i>) | 38,18% (<i>Rywik 2022</i>) | Alternatywne źródło danych odnalezione w literaturze |
| 10 | | | | Założenie własne, symulacja warunków finansowych zgodnych z <i>Ustawa 2011</i> |
| 11 | Uwzględnienie średniej ceny punktu rozliczeniowego | Wycena pkt rozliczeniowych wg <i>AOTMiT WT.543.7.2023</i> i <i>AOTMiT 05/06/2023</i> | Zwiększenie wyceny punktów rozliczeniowych o 10% | w latach 2022-2023 podwyższono rok do roku wyceny punktów rozliczeniowych dla poszczególnych świadczeń (<i>AOTMiT 65/2022</i> , <i>AOTMiT 07/2022</i> , <i>AOTMiT WT.543.7.2023</i> i <i>AOTMiT 05/06/2023</i>), w związku z czym założono możliwość kolejnego wzrostu wyceny punktów rozliczeniowych |
| 12 | | | | |
| 13 | | | | |
| 14 | | | | |

Wyniki analizy wrażliwości

Perspektywa płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS

W ramach analizy wrażliwości odnotowano inkrementalne koszty w wysokości: [redacted] w 1. roku, [redacted] Największy

wpływ spośród analizowanych parametrów na wyniki analizy miały scenariusze dotyczące skrajnych wartości wskaźnika *compliance* dla flozyn (zmiana rocznych wydatków w zakresie od [] do [] względem wariantu podstawowego).

Perspektywa płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS

W ramach wariantu nieuwzględniającego RSS większość wyników analizy wrażliwości, w tym kierunek zmian oraz ich interpretacja pozostają analogiczne do wariantu z uwzględnieniem RSS.

Perspektywa wspólna z uwzględnieniem RSS

W ramach analizy wrażliwości odnotowano inkrementalne koszty w wysokości: [] w 1. roku, [] w 2. roku, [] w 3. roku oraz [] w 4. roku refundacji. Największy wpływ spośród analizowanych parametrów na wyniki analizy miały scenariusze dotyczące skrajnych wartości wskaźnika *compliance* dla flozyn (zmiana rocznych wydatków w zakresie od [] do [] względem wariantu podstawowego).

Perspektywa wspólna bez uwzględnienia RSS

W ramach wariantu nieuwzględniającego RSS większość wyników analizy wrażliwości, w tym kierunek zmian oraz ich interpretacja pozostają analogiczne do wariantu z uwzględnieniem RSS

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Jardiance będzie generować dodatkowe wydatki po stronie płatnika publicznego oraz spowoduje wzrost kosztów po stronie pacjentów, co jest związane ze współpłaceniem za lek (poziom odpłatności 30%).

Najistotniejszym ograniczeniem analizy jest oszacowanie udziałów rynkowych empagliflozyny w kolejnych latach refundacji w oparciu o prognozy jedynie dwóch ekspertów klinicznych. Odpowiedzi ekspertów były zróżnicowane, stąd zakres prognozowanych wydatków w wariantach skrajnych był dość szeroki.

Brak jest również aktualnych polskich danych dotyczących chorobowości na niewydolność serca i danych w podziale na LVEF, a wykorzystane przez wnioskodawcę do szacowania źródła danych są również obarczone pewnymi ograniczeniami.

Ograniczenia zidentyfikowane w analizie ekonomicznej mają zastosowanie również w analizie wpływu na budżet.

Należy mieć na uwadze, że w Agencji trwają równoległe prace nad oceną wniosku refundacyjnego dla innej flozyny, tj. dapagliflozyny, w przewlekłej niewydolności serca.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Jardiance we wskazaniu PNS z frakcją wyrzutową LVEF >50% przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>
- Australia – <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 26.11.2024 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego *Jardiance*, *empagliflozin*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono siedem rekomendacji pozytywnych i jedną rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wykazanie przewagi w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca). W rekomendacji negatywnej zwraca się uwagę na ograniczone dowody. W jednej rekomendacji pozytywnej (CADTH) wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją (obniżenie ceny poniżej ceny dapagliflozyny). Rekomendacja PBAC była początkowo negatywna, jednak po obniżeniu proponowanej ceny decyzję zmieniono na pozytywną. Dokumenty niemieckiej G-Ba oceniają istnienie dodatkowe korzyści, nie zawierają rekomendacji – wskazano na istnienie niewielkiej dodatkowej korzyści. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 62. Rekomendacje refundacyjne dla Jardiance

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|------------------|---|--|
| AWMSG 2023 | W leczeniu przewlekłej niewydolności serca z zachowaną lub nieznacznie zmniejszoną frakcją wyrzutową | Brak rekomendacji Ocena leku przez AWMSG wykluczona z powodu istniejącej rekomendacji NICE. |
| CADTH 2022 | U osób dorosłych jako uzupełnienie standardowej terapii w leczeniu przewlekłej niewydolności serca | Rekomendacja pozytywna warunkowa CADTH zaleca, aby lek Jardiance był refundowany w leczeniu przewlekłej niewydolności serca jako uzupełnienie standardowej terapii, jeśli spełnione są określone warunki. Lek Jardiance powinien być refundowany tylko wtedy, gdy cena jest tańsza niż dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej niewydolności serca. Jardiance należy przepisywać jako terapię dodaną do standardowej terapii przewlekłej niewydolności serca. Dowody z 2 badań klinicznych wykazały, że Jardiance zmniejsza ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Na podstawie oceny dowodów ekonomicznych dotyczących zdrowia przeprowadzonej przez CADTH, Jardiance nie przedstawia wartości dla systemu opieki zdrowotnej po cenie katalogowej. Komitet ustalił, że nie ma wystarczających dowodów uzasadniających wyższy koszt Jardiance w porównaniu z dapagliflozyna w leczeniu HFrEF. Na podstawie cen katalogowych, zwrot kosztów Jardiance w leczeniu przewlekłej niewydolności serca ma kosztować publiczne plany leków około 170 069 261\$. |
| G-Ba 2022 | Dorośli z objawową przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową HFpEF (LVEF >50%) i z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową HFmrEF (LVEF >40 do 49%) | Ocena istnienia dodatkowej korzyści W dokumencie wskazano na sugestię (<i>hint</i>) <u>niewielkiej dodatkowej korzyści</u> . Jako komparator wskazano zoptymalizowaną standardową terapię do leczenia objawowej przewlekłej niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową lub nieznacznie obniżoną frakcją wyrzutową oraz chorób współistniejących, takich jak nadciśnienie tętnicze, arytmie, choroba wieńcowa, cukrzyca, przewlekła choroba nerek, dyslipoproteinemia, a także towarzyszących objawów. W całościowej ocenie wyników opartych na pozytywnych efektach empagliflozyny w zakresie unikania hospitalizacji z powodu niewydolności serca, całkowitej liczby hospitalizacji, w fizjoterapii ostrego uszkodzenia nerek, a także na korzyściach w kategorii działań niepożądanych, wprowadzono ogólną sugestię dotyczącą niewielkiej dodatkowej korzyści ze stosowania empagliflozyny, biorąc pod uwagę opisane niepewności (związane z populacją badania). |

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|------------------|--|--|
| HAS 2022 | Objawowa przewłękła niewydolność serca z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) >40% | <p>Opinia pozytywna</p> <p>HAS uważa, że lek JARDIANCE (empagliflozyna) zapewnia niewielką poprawę rzeczywistej korzyści (ASMR IV) w strategii leczenia objawowych dorosłych pacjentów cierpiących na przewłękłą niewydolność serca z LVEF >40%</p> <p>Ocenę opiera się na:</p> <ul style="list-style-type: none"> wykazaniu w badaniu <i>EMPEROR</i> wyższości empagliflozyny w porównaniu z placebo w wybranej populacji pod względem: <ul style="list-style-type: none"> zmniejszenie pierwszego zdarzenia istotnego klinicznie złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego łączącego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizację z powodu niewydolności serca, z wielkością efektu uznana za istotną i zobiektywizowaną przez bezwzględną różnicę 3,3% (HR=0,79; 95% CI [0,69; 0,90], p=0,0003), pomimo braku wykazanego wpływu na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych i samą śmiertelność ogólną, zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca (początkowej i nawrotowej), drugorzędowy punkt końcowy, z HR=0,73; 95% CI [0,61; 0,88; p=0,0009], braku solidnych danych pozwalających na wyciągnięcie wniosków na temat jakości życia, która w tej chorobie jest szczególnie obniżona, znany profil bezpieczeństwa flozyn, charakteryzującym się w szczególności infekcjami narządów płciowych, amputacjami, zgorzelą Fourniera (jeden przypadek), zgłoszonym w badaniu <i>EMPEROR-Preserved</i>, u pacjentów z niewydolnością serca, cukrzycą typu 2. <p>Korzyść bezwzględna (SMR) – istotna</p> |
| NCPE 2022 | W leczeniu objawowej przewłękłej niewydolności serca z frakcją wyrzutową lewej komory >40% | <p>Rekomendacja pozytywna (wynik szybkiego przeglądu)</p> <p>NCPE zaleca, aby empagliflozyna w leczeniu objawowej przewłękłej niewydolności serca z frakcją wyrzutową lewej komory >40% była wzięta pod uwagę pod kątem refundacji. Nie zaleca się pełnej oceny HTA. (HSE zatwierdziło refundację we wrześniu 2023)</p> |
| NICE 2023 | W leczeniu przewłękłej niewydolności serca z zachowaną lub nieznacznie zmniejszoną frakcją wyrzutową | <p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Empagliflozyna jest zalecana, zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, jako opcja leczenia objawowej przewłękłej niewydolności serca z zachowaną lub nieznacznie zmniejszoną frakcją wyrzutową u dorosłych. Jeśli osoby z tą chorobą i ich lekarze uważają, że empagliflozyna jest jedną z wielu odpowiednich metod leczenia (w tym dapagliflozyna), po omówieniu zalet i wad wszystkich opcji należy wybrać najtańszą. Należy wziąć pod uwagę koszty podawania, dawkowanie, cenę za dawkę i ustalenia handlowe.</p> <p>Przewłękła niewydolność serca z zachowaną lub nieznacznie zmniejszoną frakcją wyrzutową jest zwykle leczona standardową opieką (diuretyki pętlowe i leczenie innych schorzeń, na które dana osoba może cierpieć). Pacjenci mogą również przyjmować dapagliflozynę, która jest już zalecana w wytycznych NICE dotyczących oceny technologii dapagliflozyny. Empagliflozyna działa w podobny sposób jak dapagliflozyna i byłaby oferowana tej samej populacji. Dowody z badania klinicznego pokazują, że empagliflozyna w połączeniu ze standardową opieką zmniejsza łączne ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub prawdopodobieństwo pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca w porównaniu z placebo w połączeniu ze standardową opieką. Nie ma dowodów z badań klinicznych bezpośrednio porównujących empagliflozynę z dapagliflozyną. Badania dotyczące empagliflozyny i dapagliflozyny różnią się od siebie, w tym populacjami objętymi badaniami i sposobem definiowania wyników. Po uwzględnieniu tych różnic pośrednie porównanie sugeruje, że metody leczenia mają podobną skuteczność kliniczną i podobny wpływ na jakość życia. Porównanie kosztów sugeruje, że empagliflozyna ma podobne koszty do dapagliflozyny. Dlatego zaleca się empagliflozynę. Empagliflozynę należy rozpocząć na podstawie porady specjalisty od leczenia niewydolności serca.</p> |
| PBAC 2022 | W leczeniu dorosłych pacjentów z objawową przewłękłą niewydolnością serca (NYHA II – IV) z LVEF >40% | <p>Rekomendacja pozytywna (12.2022), zmieniona z negatywnej (11.2022)</p> <p>PBAC zaleca rozszerzenie „General Schedule Authority Required (Streamlined)” o empagliflozynę w leczeniu przewłękłej niewydolności serca u pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory większą niż 40%. PBAC uznał, że istnieje duża niezaspokojona potrzeba kliniczna na skuteczne leczenie pacjentów z tym schorzeniem. PBAC zauważył, że empagliflozyna dodana do standardowej opieki zapewniła statystycznie istotną poprawę skuteczności w porównaniu z samą standardową opieką w proponowanej populacji na podstawie głównego złożonego wyniku w badaniu <i>EMPEROR-Preserved</i> (czas do pierwszego zgonu sercowo-naczyniowego lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca). PBAC uznał, że sponsor zajął się istotnymi nierozwiązanymi kwestiami zidentyfikowanymi na spotkaniu PBAC w listopadzie 2022 r. poprzez proponowane obniżenie ceny i porozumienie w sprawie podziału ryzyka. Zalecenie PBAC zostało oparte między innymi na ocenie opisanej powyżej, zgodnie z którą opłacalność empagliflozyny byłaby akceptowalna przy cenie zaproponowanej w zmiennej ofercie</p> |
| PTAC 2023 | Przewłękła niewydolność serca, NYHA II-IV i LVEF >40% | <p>Negatywna opinia (“Clinical advice”) Komisji PTAC z 19 maja 2023</p> <p>Komisja zaleciła, aby refundacja empagliflozyny została odrzucona w leczeniu HFpEF/HFmrEF, dodana do optymalnego standardowego leczenia u osób z chorobą NYHA II-IV i LVEF >40%.</p> |

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|------------------|---|---|
| | | Wydając to zalecenie, Komitet wziął pod uwagę: (1) Wysokie potrzeby zdrowotne osób z HFpEF/HFmrEF i brak dostępnych terapii specyficznych dla HFpEF/HFmrEF oraz (2) Ograniczone dowody na to, że empagliflozyna zapewnia korzyści zdrowotne osobom z HFpEF/HFmrEF inne niż zmniejszona częstość hospitalizacji z powodu objawowej niewydolności serca, w porównaniu z obecnie finansowanymi metodami leczenia. |
| SMC 2023 | U dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (frakcja wyrzutowa lewej komory [LVEF] >40%) | <p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Po rozważeniu wszystkich dostępnych dowodów Komitet zaakceptował empagliflozynę do stosowania w NHS Scotland.</p> <p>W badaniu fazy III u dorosłych z objawową przewlekłą niewydolnością serca i LVEF >40% dodanie empagliflozyny do standardowej opieki znacznie poprawiło czas do pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.</p> |
| ZIN 2023 | U pacjentów z objawową (NYHA II-IV) przewlekłą niewydolnością serca i frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) >40%. | <p>Opinia pozytywna</p> <p>Zorginstituut Nederland ocenił, czy można rozszerzyć warunki refundacji empagliflozyny (Jardiance) o pacjentów chorych z niewydolnością serca oraz LVEF >40%. Ten lek jest już wymieniony w systemie refundacji leków (GVS). Może być stosowany u niektórych pacjentów z cukrzycą lub niewydolnością serca. Zorginstituut doradza Ministrowi Zdrowia, Opieki Społecznej i Sportu (VWS), rozszerzenie obecnego warunku refundacji do populacji pacjentów z objawową (NYHA II-IV) przewlekłą niewydolnością serca.</p> |

| Państwo | Warunki refundacji | Wskazania w jakich jest refundowany | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|---------------|--------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| Finlandia | █ | █ | █ |
| Francja | █ | █ | █ |
| Grecja | █ | █ | █ |
| Hiszpania | █ | █ | █ |
| Holandia | █ | █ | █ |
| Irlandia | █ | █ | █ |
| Islandia | █ | █ | █ |
| Liechtenstein | █ | █ | █ |
| Litwa | █ | █ | █ |
| Luksemburg | █ | █ | █ |
| Łotwa | █ | █ | █ |
| Malta | █ | █ | █ |
| Niemcy | █ | █ | █ |
| Norwegia | █ | █ | █ |
| Portugalia | █ | █ | █ |
| Rumunia | █ | █ | █ |
| Słowacja | █ | █ | █ |
| Słowenia | █ | █ | █ |
| Szwajcaria | █ | █ | █ |
| Szwecja | █ | █ | █ |
| Węgry | █ | █ | █ |
| Włochy | █ | █ | █ |

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Jardiance opakowanie 28 tabletek jest finansowany w █ krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi █. W █ finansowanie Jardiance (28 tabl.) jest ograniczone █. W █ (z refundujących lek w HFpEF) są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Tabela 64. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (opakowanie 30 tabletek)

| Państwo | Warunki refundacji | Wskazania w jakich jest refundowany | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|-----------|--------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| Austria | ■ | [Redacted] | ■ |
| Belgia | ■ | [Redacted] | ■ |
| Bułgaria | ■ ■ ■ | [Redacted] | ■ |
| Chorwacja | ■ ■ ■ | [Redacted] | ■ |
| Cypr | ■ | [Redacted] | ■ |

| Państwo | Warunki refundacji | Wskazania w jakich jest refundowany | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|---------|--------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| | | [Redacted] | |
| Czechy | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| Dania | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| Estonia | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

| Państwo | Warunki refundacji | Wskazania w jakich jest refundowany | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|---------------|--------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| Finlandia | ■ | [Redacted] | ■ |
| Francja | ■ | [Redacted] | ■ |
| Grecja | ■ | [Redacted] | ■ |
| Hiszpania | ■ | [Redacted] | ■ |
| Holandia | ■ | ■ | ■ |
| Irlandia | ■ | ■ | ■ |
| Islandia | ■ | ■ | ■ |
| Liechtenstein | ■ | ■ | ■ |
| Litwa | ■ | [Redacted] | ■ |
| Luksemburg | ■ | [Redacted] | ■ |
| Łotwa | ■ | [Redacted] | ■ |
| Malta | ■ | ■ | ■ |
| Niemcy | ■ | [Redacted] | ■ |
| Norwegia | ■ | [Redacted] | ■ |
| Portugalia | ■ | [Redacted] | ■ |
| Rumunia | ■ | ■ | ■ |
| Słowacja | ■ | ■ | ■ |
| Słowenia | ■ | [Redacted] | ■ |

| Państwo | Warunki refundacji | Wskazania w jakich jest refundowany | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|------------|--------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| Szwajcaria | ■ | [Redacted] | ■ |
| Szwecja | ■ | [Redacted] | ■ |
| Węgry | ■ | [Redacted] | ■ |
| Włochy | ■ | [Redacted] | ■ |

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Jardiance opakowanie 30 tabletek jest finansowane w [Redacted] krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi [Redacted]. W [Redacted] krajach finansowanie Jardiance (30 tabl.) w HFpEF jest ograniczone – [Redacted]. W [Redacted] krajach (refundujących lek w HFpEF) są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Opakowanie Jardiance wielkości 14 tabletek jest refundowane [Redacted] oraz w [Redacted]).

Opakowanie Jardiance wielkości 60 tabletek nie jest refundowane w żadnym z ww. krajów.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 26.09.2024 r., znak PLR.4500.3316.2024.2.DŻY, PLR.4500.3318.2024.2.DŻY, PLR.4500.3309.2024.2.DŻY, PLR.4500.3317.2024.2.DŻY (data wpływu do AOTMiT 26.09.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Jardiance, Empagliflozinum, Tabletki powlekane, 10 mg, 14 tabl., GTIN: 05909991138493
- Jardiance, Empagliflozinum, Tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl., GTIN: 05909991138509
- Jardiance, Empagliflozinum, Tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., GTIN: 05909991138516
- Jardiance, Empagliflozinum, Tabletki powlekane, 10 mg, 60 tabl., GTIN: 05909991138523.

Wnioskowane wskazanie to: „Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach.” Wnioskowane wskazanie stanowi rozszerzenie aktualnie refundacji, tj. rozszerzenie populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca o chorych z frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF) powyżej 50%. Oceniany lek miałby się znaleźć w istniejącej grupie limitowej. Zaproponowano dla niego RSS.

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 objawy kliniczne, a szczególnie ograniczenie tolerancji wysiłku i nadmierne zatrzymywanie w organizmie sodu i wody. Przewlekła niewydolność serca w zależności od przebiegu określa się ją jako stabilną (bez istotnych zmian nasilenia objawów w ciągu 1 msc.) , pogarszającą się lub niewyrównaną. Postać przewlekła i przemijająca najczęściej dominują wśród chorych hospitalizowanych z powodu niewydolności serca).

Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (HFpEF)

Istotą niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (*ang. heart failure with preserved ejection fraction*), zwanej też rozkurczową PNS, jest wybiórcze upośledzenie napełniania lewej komory, w wyniku czego pojemność minutowa jest utrzymywana kosztem podwyższonego ciśnienia napełniania. LVEF przyjęto na poziomie $\geq 50\%$.

W HFpEF roczną śmiertelność szacuje się na 5-8%. W związku z licznymi chorobami współistniejącymi chorzy z HFpEF są częściej hospitalizowani i częściej umierają z innych przyczyn niż sercowo-naczyniowe. Nagły zgon sercowy jest przyczyną ~64% zgonów chorych z PNS w II klasie NYHA, ~59% zgonów chorych w III klasie NYHA i ~ 33% w razie IV klasy NYHA.

Alternatywne technologie medyczne

Lek Jardiance ma stanowić terapię dodaną (*add-on*) do dotychczasowego leczenia. Jako komparator wnioskodawca przyjął terapię standardową (+ placebo) stosowaną w leczeniu przewlekłej niewydolności serca. Do terapii standardowej zaliczono grupy leków „zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej”, obejmujące leki kontrolujące objawy choroby – diuretyki, beta-blokery, MRA, ACEI, ARB, ARNI (przy czym rekomendowane w wytycznych leki ARNI nie były refundowane w momencie tworzenia analiz) oraz terapię chorób współistniejących.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu pochodzą z jednego badania RCT EMPEROR-Preserved. Średnia wartość LVEF zarówno w grupie empagliflozyny jak i w grupie placebo wyniosła $54,3 \pm 8,8\%$. Liczebność podgrup zbieżnych z wnioskowanym wskazaniem wyodrębnionych ze względu na wartość LVEF kształtowała się następująco: w grupie empagliflozyny LVEF $\geq 50\%$ - $< 60\%$ - 1 028 pacjentów (34,3%), LVEF $\geq 50\%$ - 974 pacjentów (32,5%), natomiast w grupie placebo LVEF $\geq 50\%$ - $< 60\%$ - 1 030 pacjentów (34,4%), natomiast LVEF $\geq 50\%$ - 973 pacjentów (32,5%)

Pierwszorzędownym punktem końcowym był złożony punkt końcowy: zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (zgon CV) lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF), z uwzględnieniem wyłącznie zdarzeń „kwalifikowanych” (ang. adjudicated), analizowany jako czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia.

- **Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF (CVD/HHF)**

Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W subpopulacji z wyjściową wartością LVEF $\geq 50\%$ leczenie empagliflozyną związane było z istotnym statystycznie ($p=0,024$) zmniejszeniem ryzyka wystąpienia I-rzędowego punktu końcowego tego badania, tj. hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej, o 17% względem placebo dodanego do SoC; HR=0,83 (95%CI: 0,71; 0,98). Nie wykazano istotnej statystycznie interakcji efektu leczenia z wyjściową wartością LVEF ($p=0,27$). W dodatkowej analizie pacjentów z wyjściową LVEF $>50\%$ uzyskano zbliżony wynik: HR=0,82 (95%CI: 0,69; 0,98), $p=0,0263$.

Analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%/>50\%$

W eksploracyjnej analizie wg wyjściowego stosowania leków z grupy MRA efekt empagliflozyny był ograniczony do pacjentów niestosujących MRA, przy nieistotnej statystycznie interakcji ($p=0,12$).

Wyniki w podgrupach z podziałem na płeć, wskazują, że efekt empagliflozyny w postaci redukcji ryzyka CVD lub HHF był generalnie spójny u obu płci, jakkolwiek wyniki u mężczyzn z LVEF $\geq 60\%$ lub $\geq 65\%$ sugerują zmniejszenie efektu w tej podgrupie (szczegółowe wyniki w tab. 17 w AK wnioskodawcy)

- **Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (CVD)**

Analiza w subpopulacjach wg LVEF

Wpływ empagliflozyny na ryzyko CVD zasadniczo nie był uzależniony od wyjściowej wartości LVEF. W predefiniowanej analizie w subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$ oraz dodatkowej analizie w subpopulacji z LVEF $>50\%$, redukcja ryzyka CVD wyniosła: odpowiednio HR=0,89 (95%CI: 0,70; 1,13) i 0,90 (95%CI: 0,69; 1,17). Testy interakcji nie wskazywały na zależność ocenianego wyniku od wyjściowej wartości LVEF.

Analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%/>50\%$

Wyniki analizy podgrup według płci mogą sugerować redukcję ryzyka CVD u mężczyzn z LVEF w zakresie od 50% do $<60\%$ (HR=0,76), jednak testy interakcji nie potwierdzają istnienia zależności pomiędzy płcią i wyjściową wartością LVEF a wpływem empagliflozyny na analizowany punkt końcowy; $p=0,833$ (szczegółowe wyniki w tab. 20 AK wnioskodawcy).

- **Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF), pierwsza**

Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W subpopulacji z wyjściową wartością LVEF $\geq 50\%$ leczenie empagliflozyną związane było z istotnym statystycznie ($p=0,013$) zmniejszeniem ryzyka wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca (pierwszej), o 22% względem placebo dodanego do SoC; HR=0,78 (95%CI: 0,64; 0,95); NNT=44 (95%CI: 24; 248). Nie wykazano istotnej statystycznie interakcji efektu leczenia z wyjściową wartością LVEF ($p=0,093$). W dodatkowej analizie pacjentów z wyjściową LVEF $>50\%$ uzyskano zbliżony wynik: HR=0,79 (95%CI: 0,64; 0,97), $p=0,0263$.

Wyniki pozostałych zidentyfikowanych analiz w podgrupach według wyjściowej wartości LVEF, w inaczej zdefiniowanych zakresach wskazywały na brak różnic pomiędzy grupami.

Analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%/>50\%$

W eksploracyjnej analizie wg wyjściowego stosowania leków z grupy MRA efekt empagliflozyny był ograniczony do pacjentów niestosujących MRA, przy możliwej interakcji ($p=0,069$).

Efekt empagliflozyny w postaci redukcji ryzyka HHF u chorych z LVEF $\geq 50\%$ występował zarówno u mężczyzn jak i u kobiet, przy zauważalnym osłabieniu korzystnego efektu leczenia u chorych z wyższymi wartościami LVEF: u obu płci u chorych z LVEF $\geq 65\%$ w analizie Butler 2022b oraz wyłącznie u mężczyzn z LVEF $\geq 60\%$ w analizie Butler 2022c. Szczegółowe wyniki zamieszczono w tab. 23 AK wnioskodawcy.

- **Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF), pierwsza i kolejne**

Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W subpopulacji z wyjściową wartością LVEF $\geq 50\%$ całkowita częstość HHF była liczbowo niższa w grupie leczonej empagliflozyną, w porównaniu z grupą kontrolną (6,8 vs 7,9 zdarzeń na 100 pacjento-lat): HR=0,83 (95%CI: 0,66; 1,04), jednak różnice nie były istotne statystycznie ($p=0,11$). W przypadku tego punktu końcowego wynik testu interakcji wskazywał na możliwą zależność pomiędzy wyjściową wartością LVEF a efektem empagliflozyny ($p=0,060$). Zbliżony wynik uzyskano także w podgrupie z LVEF $>50\%$: HR=0,82 (95%CI: 0,64; 1,04), $p=0,11$.

Wyniki analiz w podgrupach według wyjściowej wartości LVEF w wąsko zdefiniowanych zakresach wartości (co 5 p.p.), wykazały istotne statystycznie zwiększenie ryzyka pierwszej i kolejnych HHF u chorych leczonych empagliflozyną z wyjściową wartością LVEF w zakresie $\geq 65\%$ do $<70\%$ (HR=1,81; Anker 2022a).

Te i inne analizy wskazywały też na brak korzystnego efektu ocenianego leczenia (wartości HR bliskie jedności) u chorych z LVEF $\geq 60\%$ (Packer 2021a), LVEF $\geq 60\%$ do $<65\%$ (Anker 2022a) i LVEF $\geq 65\%$ (Butler 2022b). Jednocześnie ryzyko całkowite HHF pozostawało istotnie statystycznie zmniejszone w niewielkich podgrupach pacjentów z najwyższymi wartościami LVEF: $\geq 70\%$ (HR=0,41; Anker 2022a) i $>72,5\%$ (HR=0,13; Butler 2022b). Testy interakcji, przeprowadzone w poszczególnych analizach dawały zróżnicowane wyniki; istotną statystycznie interakcję efektu empagliflozyny z wyjściową wartością LVEF ($p=0,008$) stwierdzono w analizie Packer 2021a wyodrębniającej trzy podgrupy (obok LVEF 41-49%, podgrupy LVEF $\geq 50\%$ do <60 i LVEF $\geq 60\%$).

Analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$ / $>50\%$

W eksploracyjnej analizie wg wyjściowego stosowania leków z grupy MRA efekt empagliflozyny w postaci redukcji całkowitej częstości HHF był ograniczony do pacjentów niestosujących MRA (interakcja istotna statystycznie, $p=0,009$).

W subpopulacji pacjentów z LVEF w zakresie od $\geq 50\%$ do $<60\%$ korzystny efekt empagliflozyny w postaci redukcji ryzyka całkowitej częstości HHF występował zarówno u mężczyzn jak i u kobiet, natomiast w podgrupach z wyższymi wartościami LVEF wyniki analiz sugerował brak redukcji ryzyka zdarzeń HHF u mężczyzn. W pracy Butler 2022c wpływ empagliflozyny na oceniany punkt końcowy nie wykazywał interakcji z wyjściową wartością LVEF w podgrupie kobiet (p interakcji=0,269), przy możliwej zależności pomiędzy efektem leczenia a LVEF w podgrupie mężczyzn (p interakcji=0,006). Szczegółowe wyniki w tab. 26 w AK wnioskodawcy.

- **Hospitalizacja z powodu HF, pierwsza i kolejne lub CVD**

Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W subpopulacji pacjentów z wyjściową wartością LVEF $>50\%$ nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka pierwszej i kolejnych HHF lub CVD: HR=0,87 (95%CI: 0,71; 1,07).

- **Hospitalizacja z przyczyny sercowo-naczyniowej, pierwsza i kolejne**

Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W publikacjach z badania *EMPEROR-Preserved* nie zidentyfikowano oceny opisywanego punktu końcowego w niewyodrębnionej podgrupie z LVEF $>50\%$ lub $\geq 50\%$, jednak dostępne były wyniki w węższych podgrupach – z LVEF $\geq 50\%$ do <60 i $\geq 60\%$ (Packer 2021a). W podgrupach tych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami EMP+SoC i PLA+SoC w zakresie analizowanego punktu końcowego,

Cała wspomniana analiza, obejmująca trzy podgrupy wg LVEF (poza dwiema wymienionymi dopełniającą podgrupę z LVEF 41-49%) sugeruje zależność wpływu empagliflozyny na całkowitej częstości hospitalizacji z przyczyny CV od wyjściowej wartości LVEF.

Korzyść z ocenianego leczenia była widoczna w podgrupach z LVEF 41-49% i $\geq 50\%$ do $<60\%$, przy braku efektu u chorych z LVEF $\geq 60\%$. Opisywana interakcja była istotna statystycznie ($p = 0,02$).

- **Zgon bez względu na przyczynę**

Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W predefiniowanej analizie w subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$, ryzyko zgonu u pacjentów w grupie EMP nie różniło się od tego ryzyka w grupie kontrolnej; HR=1,02 (95%CI: 0,86; 1,21). Nie stwierdzono interakcji wpływu EMP na śmiertelność całkowitą z wyjściową wartością LVEF ($p=0,68$).

- **Zmiana nasilenia objawów niewydolności serca w klasie NYHA**

Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W dwóch z trzech analizowanych okresów obserwacji, tj. po 32 i 52 tyg. leczenia, dodanie EMP do SoC było związane z istotnie statystycznie zwiększonym prawdopodobieństwem zmniejszenia nasilenia objawów HF (zmniejszenia klasy NYHA), w porównaniu z placebo (po 12 tyg. nie zaobserwowano różnicy istotnie statystycznej). W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (52 tyg.) szansa zmniejszenia klasy NYHA u pacjentów leczonych EMP była o ponad 30% większa, niż u pacjentów przyjmujących placebo: skorygowany OR=1,32 (95%CI: 1,10; 1,56); RR=1,19 (95%CI: 1,04; 1,36); NNT=30 (95%CI: 17; 126).

W jednym z trzech analizowanych okresów obserwacji, tj. po 32 tygodniach leczenia, dodanie EMP do SoC było związane z istotną statystycznie redukcją ryzyka zwiększenia nasilenia objawów HF (podwyższenia klasy NYHA), w porównaniu z placebo; szansa podwyższenia klasy NYHA u pacjentów leczonych EMP była o ok. 37% mniejsza, niż u pacjentów przyjmujących placebo: OR=0,63 (95%CI: 0,45; 0,87), p=0,0059. Po 12 i 52 tygodniach leczenia efekt ten nie był istotny statystycznie.

- **Pogorszenie czynności nerek**

Analiza w subpopulacjach wg LVEF

Analiza wpływu EMP na ryzyko pogorszenia czynności nerek w podgrupach wg LVEF przeprowadzona dla pierwotnej definicji tego złożonego punktu końcowego (z wartością odcięcia dla komponentu zmniejszenia eGFR wynoszącą 40%) nie wykazała istotnych statystycznie różnic w wynikach pomiędzy ramionami w podgrupach z LVEF $\geq 50\%$ do $< 60\%$ i $\geq 60\%$ oraz wykazała brak interakcji pomiędzy efektem EMP a LVEF. Oceniane leczenie nie powodowało redukcji ryzyka pogorszenia czynności nerek w żadnej z wymienionych podgrup.

Również analiza przeprowadzona dla zmodyfikowanej definicji (z wartością odcięcia dla komponentu zmniejszenia eGFR wynoszącą 50% – definicja z badań *DAPA-HF* i *DELIVER*) nie wykazała takich różnic w zakresie wpływu EMP na zdarzenia pogorszenia czynności nerek, natomiast wykazała istotną statystycznie interakcją efektu leczenia z wyjściową wartością LVEF (p=0,02).

- **Średnioroczna zmiana wartości eGFR (ang. slope)**

W subpopulacji z wyjściową wartością LVEF $\geq 50\%$ średnioroczny spadek eGFR był istotnie statystycznie wolniejszy w grupie leczonej EMP+SoC, w porównaniu do grupy PLA+SoC. Różnica zmian na korzyść EMP, świadcząca o spowolnieniu nefropatii, była istotna statystycznie; MD=1,24 (95%CI: 0,87; 1,61) ml/min/1,73 m², p<0,001. Nie wykazano istotnej statystycznie interakcji efektu leczenia z wyjściową wartością LVEF (p=0,25).

Wnioskodawca nie wskazał wartości MCID dla tego punktu końcowego. Warto odnotować, że krzywa dla eGFR slope z publikacji Anker 2022a wskazuje, że po 172 tyg. od randomizacji średnia zmiana w obu grupach była zbliżona i wyniosła ok. -8 ml/min/1,73 m².

Także w analizie z podgrupami zdefiniowanymi dla węższych zakresów wartości LVEF (co 5 p.p.) wyniki w podgrupach wykazywały spójny efekt EMP, w postaci spowolnienia ubytku eGFR, w większości podgrup wyodrębnionych ze względu na wyjściową wartość LVEF (w 4 podgrupach od $\geq 50\%$ do $< 70\%$, z wyjątkiem podgrupy $\geq 70\%$), przy braku interakcji efektu leczenia z LVEF (p=0,38).

- **Jakość życia i objawy choroby**

W analizie klinicznej wnioskodawcy nie wskazano wartości MCID (minimalna różnica istotna klinicznie, ang. minimal clinically important difference) dla tego punktu końcowego, jednak w publikacji Butler 2022a znalazła się informacja o klinicznie istotnych progach wynoszących dla poprawy ≥ 5 , ≥ 10 i ≥ 15 punktów oraz dla pogorszenia ≥ 5 punktów.

- Średnia zmiana wyniku w KCCQ-CSS

Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W subpopulacji z wyjściową wartością LVEF $\geq 50\%$ we wszystkich punktach czasowych obserwacji, tj. po 12, 32 i 52 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, pacjenci leczeni EMP uzyskiwali przeciętnie wyższą liczbę punktów w kwestionariuszu KCCQ, w zakresie wskaźnika CSS, niż pacjenci otrzymujący placebo. W najdłuższym dostępnym, 52-tyg. okresie obserwacji średnia różnica w poprawie wyników KCCQ-CSS pomiędzy porównywanymi grupami wynosiła 1,46 (95%CI: 0,42; 2,51) punktu na korzyść EMP. Wszystkie różnice, po 12, 32 i 52 tyg. od rozpoczęcia leczenia, były istotne statystycznie, jednak nie osiągnęły progu MCID wynoszącego 5 pkt. Nie stwierdzono interakcji pomiędzy efektem EMP a wyjściową wartością LVEF.

Z kolei dwie inne analizy subpopulacji, w których wyodrębniono węższe przedziały wyjściowych wartości LVEF, wskazywały na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy interwencjami w podgrupach pacjentów z wyjściową wartością LVEF $\geq 60\%$ (*Siddiqi 2023*) lub $\geq 65\%$ (*Butler 2022b*). Przeprowadzona tylko w jednej z wymienionych prac (*Siddiqi 2023*) analiza interakcji nie wykazała istotnej statystycznie zależności pomiędzy efektem EMP a wartością LVEF ($p=0,39$).

Analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$ / $>50\%$

W analizie *Butler 2022c* nie stwierdzono interakcji wpływu EMP na oceniany punkt końcowy z wyjściową wartością LVEF w odrębnej ocenie w podgrupach mężczyzn (p interakcji = 0,956) ani kobiet (p interakcji = 0,201). Niezależnie od płci poprawa wskaźnika KCCQ-CSS była wyraźniej zaznaczona u chorych z wyjściowym LVEF w zakresie od 50% do $<60\%$, w porównaniu do podgrupy z LVEF $\geq 60\%$. Szczegółowe wyniki w tab. 42 w AK wnioskodawcy.

- Średnia zmiana wyniku w KCCQ-TSS

Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W subpopulacji z wyjściową wartością LVEF $\geq 50\%$ we wszystkich punktach czasowych obserwacji, tj. po 12, 32 i 52 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, pacjenci leczeni empagliflozyną uzyskiwali przeciętnie wyższą liczbę punktów w kwestionariuszu KCCQ, w zakresie wskaźnika TSS, niż pacjenci otrzymujący placebo. W najdłuższym dostępnym, 52-tygodniowym okresie obserwacji średnia różnica w poprawie wyników KCCQ-CSS pomiędzy porównywanymi grupami wynosiła 2,14 (95%CI: 1,02; 3,26) punktu na korzyść EMP. Korzystny wpływ EMP na QoL, wyrażony istotnie statystycznie wyższą wartością wskaźnika KCCQ-TSS odnotowano również w analizie *Siddiqi 2023* (przedział wartości LVEF $\geq 50\%$ do $<60\%$). Większość różnic, po 12, 32 i 52 tyg. od rozpoczęcia leczenia, była istotna statystycznie, jednak nie osiągnęły one progu MCID wynoszącego 5 pkt. Zmianę przekraczającą 5 pkt. odnotowano natomiast w grupie EMP+SoC w podgrupach z LVEF $\geq 50\%$ do $<60\%$ i LVEF $\geq 60\%$ (*Siddiqi 2023*). Nie stwierdzono interakcji pomiędzy efektem empagliflozyny a wyjściową wartością LVEF.

- Średnia zmiana wyniku w KCCQ-OSS

W subpopulacji z wyjściową wartością LVEF $\geq 50\%$ we wszystkich punktach czasowych obserwacji, tj. po 12, 32 i 52 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, pacjenci leczeni empagliflozyną uzyskiwali przeciętnie wyższą liczbę punktów w kwestionariuszu KCCQ, w zakresie wskaźnika OSS, niż pacjenci otrzymujący placebo. W najdłuższym dostępnym, 52-tygodniowym okresie obserwacji średnia różnica w poprawie wyników KCCQ-OSS pomiędzy porównywanymi grupami wynosiła 1,63 (95%CI: 0,60; 2,65) punktu na korzyść EMPA. Większość różnic, po 12, 32 i 52 tyg. od rozpoczęcia leczenia, była istotna statystycznie, jednak nie osiągnęły one progu MCID wynoszącego 5 pkt.

Zmianę przekraczającą 5 pkt. odnotowano natomiast w grupie EMP+SoC w podgrupie z LVEF $\geq 50\%$ do $<60\%$ (*Siddiqi 2023*).

Wynik testu interakcji sugeruje możliwość interakcji pomiędzy efektem empagliflozyny a wyjściową wartością LVEF po 12 tygodniach leczenia ($p=0,06$) – w tym okresie odnotowano zmniejszony efekt ocenianego leczenia w subpopulacji z HFmrEF (LVEF 41-49%), przy istotnej korzyści w ocenianej podgrupie z LVEF $\geq 50\%$.

Analiza subpopulacji, w których wyodrębniono węższe przedziały wyjściowych wartości LVEF, sugeruje ponadto osłabienie opisanego wyżej efektu empagliflozyny w podgrupie pacjentów z wyjściową wartością LVEF $\geq 60\%$ po 52 tyg. leczenia (*Siddiqi 2023*).

- **Zmiana ciśnienia tętniczego krwi**

Analiza w subpopulacjach wg LVEF

Zgodnie z dostępnymi danymi, w populacji z wyjściową wartością LVEF $\geq 50\%$ leczenie empagliflozyną, w porównaniu z placebo, powodowało niewielkie zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, zarówno SBP, jak i DBP. Obserwowane zmiany były istotne statystycznie jedynie w krótszych okresach obserwacji (tydzień 4. i 12.). Nie stwierdzono interakcji pomiędzy efektem empagliflozyny a wyjściową wartością LVEF.

Wnioskodawca nie odnalazł badań oceniających skuteczność praktyczną empagliflozyny spełniających predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu.

Analiza bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono głównie w populacji ITT, niemniej docelowa subpopulacja stanowiła większość ocenianej grupy chorych (LVEF $\geq 50\%$: 66,9% populacji ITT, LVEF $>50\%$: 58,5% populacji).

Co najmniej jedno dowolne zdarzenie niepożądane wystąpiło u 85,9% pacjentów stosujących EMP oraz 86,5% pacjentów w grupie kontrolnej. Względne ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego nie było istotne statystycznie i wynosiło 0,99 (95%CI: 0,97; 1,01), $p = 0,5232$.

Z kolei częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych była istotnie statystycznie 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), $p=0,0043$. Wartość NNT równa 28 wskazuje, że w czasie terapii empagliflozyną trwającej około 26 miesięcy w grupie 28 pacjentów można uniknąć 1 dodatkowego ciężkiego zdarzenia niepożądanego.

W przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia częstość występowania w grupie interwencyjnej i grupie kontrolnej była porównywalna (19,1% vs 18,4%), a ryzyko względne wyniosło 1,03 (95% CI: 0,93; 1,15), $p=0,5360$.

W analizie poszczególnych zdarzeń niepożądanych podano, że istotnie statystycznie częściej podczas terapii EMP+SoC obserwowano niedociśnienie (RR=1,21 [95%CI: 1,03; 1,41], $p=0,0189$, NNH=57 [95%CI: 31; 336]), objawowe niedociśnienie (RR=1,26 [95%CI: 1,03; 1,54], $p=0,0263$, NNH=74 [95%CI: 40; 613]), zakażenie dróg moczowych (RR=1,22 [95%CI: 1,04; 1,43], $p=0,0163$, NNH=57 [95%CI: 31; 301]) i zakażenie narządów płciowych (RR=3,04 [95%CI: 1,88; 4,90], $p<0,0001$, NNH=67 [95%CI: 48; 113]). Z kolei istotnie statystycznie rzadziej podczas terapii empagliflozyną stwierdzano uszkodzenia wątroby i hiperkaliemia zgłaszana przez badacza lub rozpoczęcie terapii nowym lekiem wiążącym potas, odpowiednio (RR=0,74 [95%CI: 0,58; 0,94], $p=0,0124$, NNT=75 [95%CI: 42; 338]) i (RR=0,83 [95%CI: 0,69; 0,99], $p=0,0433$, NNT=74 [95%CI: 38; 2310]). Wyniki analizy bezpieczeństwa dla pozostałych punktów końcowych wykazały, że ich częstość między obydwoema grupami była porównywalna.

W całym okresie obserwacji co najmniej jedno zakażenie dolnych dróg oddechowych odnotowano u 10,7% pacjentów w grupie interwencyjnej oraz u 12,7% pacjentów w grupie kontrolnej, w obu porównywanych grupach najczęściej obserwowano przypadki zapalenia płuc oraz zapalenia oskrzeli. Ryzyko występowania ocenianego zdarzenia było istotnie statystycznie mniejsze podczas terapii EMP+SoC, HR=0,83 (95%CI: 0,71; 0,96), $p=0,014$. Przy uwzględnieniu całkowitej liczby zdarzeń, ryzyko zakażenia dolnych dróg oddechowych również było istotnie statystycznie niższe w grupie leczonej empagliflozyną w porównaniu do grupy kontrolnej, HR=0,80 (95%CI: 0,68; 0,94), $p=0,008$. Podano, że zmniejszenie częstości zakażeń dolnych dróg oddechowych obserwowane podczas terapii empagliflozyną kształtuje się na podobnym poziomie wśród pacjentów z HFmrEF ($n=1967$) oraz u chorych z HFpEF ($n=3979$) i wpływ empagliflozyny na oceniany punkt końcowy nie wykazuje interakcji z wyjściową wartością LVEF (p interakcji=0,11).

Odsetki pacjentów, u których stwierdzono zakażenie wirusem SARS-CoV2 wywołujące chorobę COVID-19 były porównywalne w grupie interwencyjnej i w grupie kontrolnej (4,8% vs 5,2%), a hazard względny wyniósł 0,91 (95%CI: 0,73; 1,14), $p=0,43$. Przy uwzględnieniu całkowitej liczby zdarzeń również zaobserwowano brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami odnośnie do ryzyka występowania choroby COVID-19, HR=0,96 (95%CI: 0,75; 1,23), $p=0,77$.

W grupie EMP+SoC istotnie statystycznie częściej niż w grupie PLA+SoC występował typowy dla inhibitorów SGLT2i spadek wartości eGFR w początkowym okresie przyjmowania empagliflozyny (niezależnie od wyjściowej wartości eGFR; p interakcji = 0,82).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) w postaci tabletek powlekanych, w leczeniu dorosłych pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach.

Wskazania te są rozszerzeniem aktualnego wskazania refundacyjnego dla empagliflozyny – produktu leczniczego Jardiance, tj. „Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z LVEF≤50% oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA: -pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (z frakcją wyrzutową z LVEF ≤40%) lub - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF 41-50%) (obwieszczenie MZ).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA), w której jako komparator uwzględniono aktualną standardową terapię (SoC).

W ocenie analityków Agencji **nie zachodzą** okoliczności art. 13 ust. 3. Ustawy o refundacji – wnioskodawca przedstawił badanie randomizowane, w którym wskazano na wyższą skuteczność produktu względem technologii refundowanych na dzień złożenia wniosku.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólną (NFZ+pacjent). Zaproponowano instrument podziału ryzyka:



Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami współczynnik ICUR z perspektywy NFZ wyniósł:

- bez RSS: 76 735 zł/QALY;
- z RSS: [redacted] zł/QALY.

Przedstawione wartości znajdują się poniżej aktualnego progu opłacalności (217 641 zł).

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ istnieje grupa limitowa (251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny), w ramach której wnioskowana technologia jest aktualnie refundowana.

Wnioskodawca przedstawił oszacowanie progowych cen zbytu netto z perspektywy NFZ i wspólnej, które wynoszą dla poszczególnych opakowań:

- perspektywa NFZ:
 - opak. 14 tabl. – [redacted]
 - opak. 28 tabl. – [redacted]
 - opak. 30 tabl. – [redacted]
 - opak. 60 tabl. – [redacted]
- perspektywa wspólna:
 - opak. 14 tabl. – [redacted]
 - opak. 28 tabl. – [redacted]
 - opak. 30 tabl. – [redacted]
 - opak. 60 tabl. – [redacted]

Analiza ekonomiczna obarczona jest kilkoma ograniczeniami:

- stwierdzono wątpliwości dot. adekwatności zastosowanej struktury modelu do analizowanego problemu decyzyjnego, nie przedstawiono alternatywnego modelu opartego o klasy NYHA;
- w modelu nie ma możliwości przechodzenia chorych między stanem HFpEF i HFrEF;
- przyjęto stałość efektu terapeutycznego;
- charakterystyka początkowa populacji w badaniu, a co za tym idzie – konstrukcja równań ryzyk, bazuje na heterogenicznej populacji z różnym standardem opieki;
- ekstrapolacja danych i stałość macierzy przejść po 52 tyg. modelowania;
- przyjęte parametry użyteczności stanów zdrowia mogą nie odpowiadać wartościom obserwowanym w lokalnej populacji.

Wskazane wyżej ograniczenia mają istotny wpływ na wnioskowanie dotyczące efektywności kosztowej terapii, często o niejasnym kierunku zmian.

Wyniki walidacji konwergencji wskazują na zbieżność wyników modelu z innymi publikowanymi w analizowanym problemie decyzyjnym. W przeanalizowanej treści raportów HTA bardzo często wskazywano na istotne ograniczenia struktury zastosowanego modelu oraz niepewności związane z zaimplementowanymi danymi.

W ramach uzupełnienia analiz wnioskodawca przedstawił dodatkowo uproszczoną analizę minimalizacji kosztów dla porównania empagliflozyna vs dapagliflozyna (produkt leczniczy Forxiga). Zgodnie z zaprezentowanymi wynikami oraz po dodatkowym uwzględnieniu informacji o RSS dla produktu leczniczego Forxiga:

- z perspektywy NFZ koszt stosowania leku Jardiance jest [redacted] zł w rocznym horyzoncie;
- z perspektywy wspólnej koszt stosowania leku Jardiance jest [redacted] zł w rocznym horyzoncie

względem leku Forxiga.

Wyniki analiz wrażliwości – jednokierunkowej i scenariuszy alternatywnych wskazywały na stabilność oszacowań. Wyniki analizy probabilistycznej sugerowały natomiast niestabilność – część inkrementalnych wyników klinicznych była ujemna. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla perspektywy NFZ oceniono na [redacted], natomiast z perspektywy wspólnej – [redacted].

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca oszacował liczebność populacji stosującej lek Jardiance w scenariuszu nowym w kolejnych latach analizy na: [REDAKTOWANE] pacjentów.

Perspektywa płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego związany z objęciem refundacją leku Jardiance w ramach terapii HFpEF w Polsce wyniesie w kolejnych latach refundacji: [REDAKTOWANE]

W relacji do obecnych wydatków płatnika publicznego, przedstawionych w scenariuszu istniejącym, oznacza to wzrost o odpowiednio od [REDAKTOWANE] rocznie w trakcie czteroletniego horyzontu czasowego.

Perspektywa płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego związany z objęciem refundacją leku Jardiance w ramach terapii HFpEF w Polsce wyniesie w kolejnych latach refundacji: 6,0 mln zł, 17,5 mln zł, 29,9 mln zł i 48,1 mln zł.

W relacji do obecnych wydatków płatnika publicznego, przedstawionych w scenariuszu istniejącym, oznacza to wzrost o odpowiednio od 1,8% do 14,1% rocznie w trakcie czteroletniego horyzontu czasowego.

Perspektywa wspólna z uwzględnieniem RSS

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego i świadczeniobiorców związany z objęciem refundacją leku Jardiance w ramach terapii HFpEF w Polsce wyniesie w kolejnych latach: [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W relacji do obecnych wydatków z perspektywy wspólnej, przedstawionych w scenariuszu istniejącym, oznacza to wzrost o odpowiednio od [REDAKTOWANE] rocznie w trakcie czteroletniego horyzontu czasowego.

Perspektywa wspólna bez uwzględnienia RSS

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego i świadczeniobiorców związany z objęciem refundacją leku Jardiance w ramach terapii HFpEF w Polsce wyniesie w kolejnych latach: 6,8 mln zł, 20,0 mln zł, 34,3 mln zł i 55,1 mln zł. W relacji do obecnych wydatków z perspektywy wspólnej, przedstawionych w scenariuszu istniejącym, oznacza to wzrost o odpowiednio od 1,7% do 12,9% rocznie w trakcie czteroletniego horyzontu czasowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono siedem rekomendacji pozytywnych i jedną rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wykazanie przewagi w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca). W rekomendacji negatywnej zwraca się uwagę na ograniczone dowody. W jednej rekomendacji pozytywnej (CADTH) wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. W niemieckiej G-Ba wskazano na istnienie niewielkiej dodatkowej korzyści.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

12. Źródła

Badania pierwotne

- Anker 2019 Anker SD, Butler J, Filippatos GS, Jamal W, Salsali A, Schnee J, Kimura K, Zeller C, George J, Brueckmann M, Zannad F, Packer M. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail* 2019; 21(10):1279-1287. DOI:10.1002/ejhf.1596
- Anker 2020 Anker SD, Butler J, Filippatos G, Shahzeb Khan M, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Seronde MF, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M. Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(12):2383-2392. DOI:10.1002/ejhf.2064
- Anker 2021 Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385(16):1451-1461. DOI:10.1056/NEJMoa2107038
- Anker 2022a Anker SD, Butler J, Usman MS, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Rocca HPB, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, González-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Iwata T, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F. Efficacy of empagliflozin in heart failure with preserved versus mid-range ejection fraction: a pre-specified analysis of EMPEROR-Preserved. *Nat Med* 2022; 28(12):2512-2520. DOI:10.1038/s41591-022-02041-5
- Anker 2022b Anker SD, Siddiqi TJ, Filippatos G, Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Brueckmann M, Zeller C, Packer M, Butler J. Outcomes with empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction using DELIVER-like endpoint definitions. *Eur J Heart Fail* 2022; 24(8):1400-1405. DOI:10.1002/ejhf.2558
- Böhm 2023 Böhm M, Anker S, Mahfoud F, Lauder L, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Brueckmann M, Saloustros I, Schler E, Wannan C, Zannad F, Packer M, Butler J. Empagliflozin, irrespective of blood pressure, improves outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: the EMPEROR-Preserved trial. *Eur Heart J* 2023; 44(5):396-407. DOI:10.1093/eurheartj/ehac693
- Butler 2022a Butler J, Filippatos G, Jamal Siddiqi T, Brueckmann M, Böhm M, Chopra VK, Pedro Ferreira J, Januzzi JL, Kaul S, Piña IL, Ponikowski P, Shah SJ, Senni M, Vedin O, Verma S, Peil B, Pocock SJ, Zannad F, Packer M, Anker SD. Empagliflozin, Health Status, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation* 2022; 145(3):184-193. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057812
- Butler 2022b Butler J, Packer M, Filippatos G, Ferreira JP, Zeller C, Schnee J, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Anker SD. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J* 2022; 43(5):416-426. DOI:10.1093/eurheartj/ehab798
- Butler 2022c Butler J, Filippatos G, Siddiqi TJ, Ferreira JP, Brueckmann M, Bocchi E, Böhm M, Chopra VK, Giannetti N, Iwata T, Januzzi JL, Kaul S, Piña IL, Ponikowski P, Rauch-Kröhnert U, Shah SJ, Senni M, Sumin M, Verma S, Zhang J, Pocock SJ, Zannad F, Packer M, Anker SD. Effects of Empagliflozin in Women and Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2022; 146(14):1046-1055. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059755
- Ferreira 2022a Ferreira JP, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Schueler E, Steubl D, Zeller C, Januzzi JL, Pocock S, Packer M, Anker SD. Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Empagliflozin in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79(12):1129-1137. DOI:10.1016/j.jacc.2022.01.029
- Ferreira 2022b Ferreira JP, Zannad F, Butler J, Filippatos G, Ritter I, Schuler E, Kraus BJ, Pocock SJ, Anker SD, Packer M. Empagliflozin and serum potassium in heart failure: an analysis from EMPEROR-Pooled. *Eur Heart J* 2022; 43(31):2984-2993. DOI:10.1093/eurheartj/ehac306
- Ferreira 2024 Ferreira JP, Zannad F, Packer M, Filippatos G, Pocock SJ, Vasques-Nóvoa F, Böhm M, Butler J, Anker S. Empagliflozin and risk of lower respiratory tract infection in heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction: An EMPEROR-Preserved analysis. *Eur J Heart Fail* 2024; 26(4):952-959. DOI:10.1002/ejhf.3180
- Filippatos 2022 Filippatos G, Butler J, Farmakis D, Zannad F, Ofstad AP, Ferreira JP, Green JB, Rosenstock J, Schnaidt S, Brueckmann M, Pocock SJ, Packer M, Anker SD. Empagliflozin for Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction With and Without Diabetes. *Circulation* 2022; 146(9):676-686. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059785
- Packer 2020 Packer M, Butler J, Filippatos G, Zannad F, Ferreira JP, Zeller C, Brueckmann M, Jamal W, Pocock SJ, Anker SD. Design of a prospective patient-level pooled analysis of two parallel trials of empagliflozin in patients with established heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(12):2393-2398. DOI:10.1002/ejhf.2065

Packer 2021a Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Carson P, Anand I, Doehner W, Haass M, Komajda M, Miller A, Pehrson S, Teerlink JR, Schnaidt S, Zeller C, Schnee JM, Anker SD. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation* 2021; 144(16):1284-1294. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824

Packer 2021b Packer M, Zannad F, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Brueckmann M, Zeller C, Hauske S, Anker SD. Influence of endpoint definitions on the effect of empagliflozin on major renal outcomes in the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 2021; 23(10):1798-1799. DOI:10.1002/ehf.2334

Packer 2021c Packer M, Butler J, Zannad F, Pocock SJ, Filippatos G, Ferreira JP, Brueckmann M, Jamal W, Zeller C, Wanner C, Anker SD; EMPEROR Study Group. Empagliflozin and Major Renal Outcomes in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14;385(16):1531-1533.

Packer 2021d Packer M, Zannad F, Anker SD. Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction: A Side-by-Side Examination of the PARAGON-HF and EMPEROR-Preserved Trials. *Circulation*. 2021;144(15):1193-1195. Doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056657

Rastogi 2024 Rastogi T, Ferreira JP, Butler J, Kraus BJ, Mattheus M, Brueckmann M, Filippatos G, Wanner C, Pocock SJ, Packer M, Anker SD, Zannad F. Early changes in estimated glomerular filtration rate post-initiation of empagliflozin in EMPEROR-Preserved. *Eur J Heart Fail* 2024; 26(4):885-896. DOI:10.1002/ehf.3136

Siddiqi 2023 Siddiqi TJ, Anker SD, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Böhm M, Brueckmann M, Chopra VK, Iwata T, Januzzi J, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Vedin O, Verma S, Zhang Y, Zannad F, Packer M, Butler J. Health status across major subgroups of patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2023; 25(9):1623-1631. DOI:10.1002/ehf.2831

Yousef 2022 Yousef Z. EMPAGLIFLOZIN IN HEART FAILURE WITH A PRESERVED EJECTION FRACTION $\geq 50\%$: RESULTS FROM THE EMPEROR-PRESERVED CLINICAL TRIAL. *Heart* 2022; 108:A79-A80.

Badania wtórne

Banerjee 2023 Banerjee M, Pal R, Nair K, Mukhopadhyay S. SGLT2 inhibitors and cardiovascular outcomes in heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *Indian Heart J* 2023; 75(2):122-127. DOI:10.1016/j.ihj.2023.03.003

Cheema 2023 Cheema HA, Shafiee A, Athar MMT, Rafiei MA, Mehmannaavaz A, Jafarabady K, Shahid A, Ahmad A, Ijaz SH, Dani SS, Minhas AMK, Nashwan AJ, Fudim M, Fonarow GC. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Cardiovasc Med* 2023; 10:1273781. DOI:10.3389/fcvm.2023.1273781

Cheng 2023 Cheng JWM, Colucci V, Kalus JS, Spinler SA. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Among Heart Failure With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction. *Ann Pharmacother* 2023; 57(11):1291-1301. DOI:10.1177/10600280231154021

Fukuta 2022 Fukuta H, Hagiwara H, Kamiya T. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *IJC Heart Vascul* 2022; 42. DOI:10.1016/j.ijcha.2022.101103

Ismayl 2023 Ismayl M, Abbasi MA, Al-Abcha A, El-Am E, Lundgren S, Goldsweig AM, Anavekar NS. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Probl Cardiol* 2023; 48(5). DOI:10.1016/j.cpcardiol.2023.101597

Lan 2024 Lan X, Zhu H, Cao Y, Hu Y, Fan X, Zhang K, Wu M. Effects of different sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure with reduced or preserved ejection fraction: a network meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2024; 11:1379765. DOI:10.3389/fcvm.2024.1379765

Lou 2022 Lou Y, Yang Q, Zhang W, Yu Y, Huang J. Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Rev Cardiovasc Med* 2022; 23(11). DOI:10.31083/j.rcm2311374

Starr 2024 Starr JA, Pinner NA. The Impact of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Ann Pharmacother* 2024; 58(5):506-513. DOI:10.1177/10600280231189508

Treewaree 2023 Treewaree S, Kulthamrongsri N, Owattanapanich W, Krittayaphong R. Is it time for class I recommendation for sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction?: An updated systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2023; 10. DOI:10.3389/fcvm.2023.1046194

Vaduganathan 2022 Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, McMurray JJV, Solomon SD. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five kryning d controlled trials. *Lancet*. 2022 Sep 3;400(10354):757-767.

Wang 2022 Wang Y, Gao T, Meng C, Li S, Bi L, Geng Y, Zhang P. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res* 2022; 27(1). DOI:10.1186/s40001-022-00945-z

Wang 2024 Wang X, He M, Jin D, Sun C, Lu H. Effect of SGLT-2 inhibitors on acute kidney injury in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2024 Aug 27;16(1):207. doi: 10.1186/s13098-024-01446-1

Rekomendacje kliniczne i finansowe

| | |
|-----------------------------|---|
| ACC 2023 | Desai AS, Lam CSP, McMurray JJV, Redfield MM. How to Manage Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Practical Guidance for Clinicians. <i>J Am Coll Cardiol HF</i> 2023;11:619–636 doi: 10.1016/j.jchf.2023.03.011 |
| AHA/ACC/HFSA 2022 | Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. <i>Circulation</i> . 2022;145:e895–e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063 |
| AWMSG 2023 | https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/empagliflozin-jardiance4/ (data dostępu: 26.11.2024) |
| CADTH 2022 | https://www.cda-amc.ca/empagliflozin-1 (data dostępu: 26.11.2024) |
| ESC 2021 | McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. <i>European Heart Journal</i> 2021, 42: 3599-3726, doi:10.1093/eurheartj/ehab368 |
| ESC 2023 | McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. <i>Eur Heart J</i> . 2023, 1;44(37):3627-3639. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195. |
| G-Ba 2022 | https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/810/#english (data dostępu: 26.11.2024) |
| HAS 2022 | https://www.has-sante.fr/jcms/p_3352200/en/jardiance-empagliflozine-insuffisance-cardiaque-chronique-symptomatique (data dostępu: 26.11.2024) |
| NCPE 2022 | https://www.ncpe.ie/13280-2/ (data dostępu: 26.11.2024) |
| NICE 2023 | https://www.nice.org.uk/guidance/ta929 (data dostępu: 26.11.2024) |
| PBAC 2022 | https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-11/empagliflozin-jardiance-PSD-November-2022 (data dostępu: 26.11.2024) |
| Pharmac 2023 | https://connect.pharmac.govt.nz/apptacker/s/application-public/a102P00000BY4ly/p001863 (data dostępu: 26.11.2024) |
| PTK 2022 | Jędrusik P, Nessler J, Rubiś P, Stolarz-Skrzypek K, Undas A. Wytyczne ESC 2021 dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca. <i>Zeszyty Edukacyjne. Kardiologia Polska</i> 1/2022 |
| PTK 2023 | Jędrusik P, Nessler J, Rubiś P, Stolarz-Skrzypek K, Undas A. Uaktualnienie wytycznych ESC z 2021 roku dotyczących diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca — rok 2023. <i>Polish Heart Journal (Kardiologia Polska)</i> 2-23; 81 (Suppl. II): Zeszyty Edukacyjne. <i>Kardiologia Polska</i> 2/2023. |
| SMC 2023 | https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/empagliflozin-jardiance-full-smc2523/ (data dostępu: 26.11.2024) |
| ZIN 2023 | https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2023/01/31/gvs-advice-empagliflozin-jardiance-extension-list-2-conditions (data dostępu: 26.11.2024) |
| Pozostałe publikacje | |
| ChPL Jardiance | Charakterystyka Produktu Leczniczego Jardiance (13.08.2024) |
| FDA 2021 | https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse (data dostępu: 04.12.2024) |
| FDA label | https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview_process&varApplNo=204629 (data dostępu: 04.12.2024) |
| Komunikaty URPL | 09.07.2015: https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/komunikat-do-fachowych-pracownik%C3%B3w-ochrony-zdrowia-dotycz%C4%85cy-ryzyka-wyst%C4%85pienia-kwasicy-keonowej 23.03.2016: https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/informacja-z-dnia-23032016-r-w-sprawie-zalece%C5%84-ema-maj%C4%85cych-na-celu-zminimalizowanie-ryzyka-kwasicy 10.03.2024: https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/uzupe%C5%82nione-zalecenia-dotycz%C4%85ce-ryzyka-cukrzycowej-kwasicy-keonowej-podczas-leczenia-inhibitorami 23.01.2019: https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/stosowanie-inhibitor%C3%B3w-kotransportera-sodowo-glukozowego-2-qlt2-ryzyko-zgorzeli-fouriera-0 (data dostępu: 04.12.2024) |
| PRAC 2024 | https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-january-2024_en.pdf (data dostępu: 04.12.2024) |

13. Załączniki

Zał. 1. Strategie wyszukiwania Agencji

Tabela 65. Strategia wyszukiwania badań w bazie Pubmed, data wyszukiwania: 18.10.2024

| # | Kwerenda | Liczba publikacji |
|-----|--|-------------------|
| #23 | Search: #12 or #19 Filters: English, Polish, from 2024/7/1 - 2024/10/18 Sort by: Most Recent | 56 |
| #20 | Search: #12 or #19 Sort by: Most Recent | 751 |
| #19 | Search: #5 and #9 Filters: Clinical Trial, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Meta-Analysis, Observational Study, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial Sort by: Most Recent | 243 |
| #10 | Search: #5 and #9 Sort by: Most Recent | 1 189 |
| #12 | Search: #10 and #11 Sort by: Most Recent | 738 |
| #11 | Search: trial[Title/Abstract] OR study[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract] OR meta-analysis[Title/Abstract] Sort by: Most Recent | 11 233 969 |
| #9 | Search: #7 or #8 Sort by: Most Recent | 276 134 |
| #8 | Search: heart failure[Title/Abstract] Sort by: Most Recent | 237 955 |
| #7 | Search: "heart failure"[MeSH Terms] Sort by: Most Recent | 156 536 |
| #5 | Search: #2 or #4 Sort by: Most Recent | 3 423 |
| #4 | Search: empagliflozin[Title/Abstract] Sort by: Most Recent | 3 258 |

Tabela 66. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library, data wyszukiwania: 18.10.2024

| # | Kwerenda | Liczba publikacji |
|----|--|-------------------|
| #1 | (empagliflozin):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 2 117 |
| #2 | MeSH descriptor: [] explode all trees | 0 |
| #3 | #1 or #2 | 2 117 |
| #4 | (heart failure):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 47 904 |
| #5 | MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees | 14 764 |
| #5 | #4 or #5 | 47 932 |
| #7 | #3 and #6 with Cochrane Library publication date Between Jul 2024 and Oct 2024 | 31 |

Tabela 67. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase (Ovid), data wyszukiwania: 18.10.2024

| # | Kwerenda | Liczba publikacji |
|----|--|-------------------|
| 1 | empagliflozin.ab,kf,kw,ti. | 5 816 |
| 2 | exp empagliflozin/ | 10 285 |
| 3 | 1 or 2 | 10 689 |
| 4 | heart failure.ab,kf,kw,ti. | 369 454 |
| 5 | exp heart failure/ | 647 953 |
| 6 | 4 or 5 | 702 673 |
| 7 | 3 and 6 | 4 303 |
| 8 | (trial or study or metaanalysis or meta-analysis).ab,kf,kw,ti. | 13 431 551 |
| 9 | 7 and 8 | 2 045 |
| 10 | limit 7 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial) | 707 |
| 11 | limit 7 to meta analysis | 325 |
| 12 | 9 or 10 or 11 | 2 161 |
| 13 | limit 12 to ((english or polish) and (article or article in press or conference abstract or conference paper or "conference review" or erratum or letter or "review")) | 2 031 |
| 14 | limit 13 to dd=20240701-20241017 | 17 |