



## **Rekomendacja nr 153/2024**

**z dnia 23 grudnia 2024 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Jardiance,  
Empagliflozinum, 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**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance (empagliflozinum) do stosowania 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, w ramach istniejącej grupy limitowej 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny, z poziomem odpłatności dla pacjenta 30%, dostępnych w aptece na receptę.

Prezes wskazuje dodatkowy warunek objęcia refundacją, o których mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji) polegający na wprowadzeniu mechanizmu zabezpieczającego maksymalny poziom wydatków płatnika publicznego zgodnie z wynikami podstawowego scenariusza analizy wpływu na budżet.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Produkt leczniczy Jardiance (Empagliflozinum, EMPA) we wskazaniach związanych z przewlekłą niewydolnością serca (PNS) był oceniany w Agencji dwukrotnie, w tym ostatnio w 2023 r. 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 – które częściowo pokrywa się z aktualnie wnioskowanym wskazaniem. Lek uzyskał wówczas warunkowo pozytywną rekomendację Prezesa Agencji nr 44/2023 (warunek dotyczył pogłębienia RSS i wprowadzenia mechanizmów zabezpieczających budżet płatnika).

Jardiance jest aktualnie dostępny w refundacji dla 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  $\leq 40\%$ ) 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%).

Zatem wnioskowane wskazanie będzie stanowiło rozszerzenie populacji pacjentów objętych obecnie refundacją EMPA. Pacjenci z wnioskowanej grupy mają w ramach refundacji aptecznej dostęp do inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów angiotensyny II, leków betaadrenolityczne – selektywne, leków moczopędnych, antagonistów aldosteronu.

Wytyczne polskie i zagraniczne w leczeniu pacjentów z PNS z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF  $>50\%$ ) zalecają stosowanie diuretyków, antagonistów receptora mineralokortykosteroidowego (MRA), blokerów receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorów konwertazy angiotensyny (ARNI), a także inhibitorów SGLT-2. Oceniana technologia ma być stosowana jako terapia dodana do terapii standardowej.

Analizę kliniczną oparto o wyniki badania RCT EMPEROR-Preserved, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo empagliflozyny z placebo dodawanych do terapii standardowej (SoC) u dorosłych pacjentów LVEF $>40\%$  oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA (populacja ITT; szersza niż wnioskowana). Wyniki dla wyróżnionej z ITT subpopulacji obejmującej chorych z HFpEF z  $>50\%$  (około 58,5% ITT) pochodzą z analizy post-hoc i wskazują w grupie leczonych EMPA na istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędownego punktu końcowego tj. zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 17% w porównaniu do PLC (HR=0,82 (95%CI: 0,69; 0,98)). Analizując składowe tego punktu końcowego, należy jednak zauważyć, że istotną statystycznie przewagę EMPA wykazano jedynie w aspekcie redukcji częstotliwości hospitalizacji z powodu HF, a nie odnotowano jej w redukcji ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Warto także nadmienić, że w analizie post-hoc w podgrupach z podziałem LVEF $\geq 50$  co 5 p.p. dla I rzędownego punktu końcowego w większości przypadków nie raportowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami, takimi jak m.in.: niepewność wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania terapii EMPA w okresie dłuższym niż 26 miesięcy, brak określenia minimalnych różnic istotnych klinicznie dla niektórych punktów końcowych (m.in. eGFR slope czy pomiarów w skali KCCQ), przeprowadzenie oceny bezpieczeństwa głównie w populacji ITT. Dodatkowo wyodrębnianie z ogólnej populacji pacjentów mniej licznych podgrup pod względem wartości LVEF mogło spowodować obniżenie mocy statystycznej. Ponadto nie odnaleziono publikacji dotyczących efektywności praktycznej dla EMPA, co skutkuje brakiem możliwości odniesienia wyników badania do rzeczywistej praktyki klinicznej.

W przeprowadzonej analizie kosztów użyteczności oszacowane wartości ICUR znajdują się poniżej progu opłacalności (perspektywa NFZ wariant z uwzględnieniem RSS ICUR= [redacted]). Należy jednak zauważyć, że różnica w QALY między analizowaną interwencją, a komparatorem jest [redacted].

Wg oszacowań analizy wpływu na budżet, objęcie refundacją produktu Jardiance będzie wiązać się ze [redacted] wydatków z perspektywy płatnika publicznego [redacted].

Podstawowa niepewność oszacowań związana jest z założeniem

dotyczącym liczebności populacji docelowej. Ze względu na ryzyko niedoszacowania populacji zasadne jest wdrożenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy całkowite wydatki z budżetu płatnika na finansowanie ocenianego produktu leczniczego.

Większość odnalezionych rekomendacji refundacyjnych jest pozytywna. Zwraca się w nich uwagę na wykazanie przewagi w zakresie zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. W jednej rekomendacji negatywnej wskazano na ograniczone dowody.

Mając na uwadze powyższe w tym uwzględniając Stanowisko Rady Przejrzystości Prezes Agencji rekomenduje jak w sentencji.

### **Przedmiot wniosku**

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

- Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powlekane, 10 mg, 60 szt., GTIN: 05909991138523; proponowana cena zbytu netto (CZN): ██████ zł;
- Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powlekane, 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909991138509; proponowana CZN: ██████ zł;
- Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powlekane, 10 mg, 14 szt., GTIN: 05909991138493; proponowana CZN: ██████ zł;
- Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powlekane, 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909991138516. proponowana CZN: ██████ zł.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta 30%, produkt dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Niewydolność serca (HF) to stan, w którym w wyniku zaburzenia czynności serca dochodzi do zmniejszenia pojemności minutowej (rzutu) serca w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek ustroju bądź właściwa pojemność minutowa jest utrzymywana dzięki podwyższeniu ciśnienia napełniania, co powoduje m.in. ograniczenie tolerancji wysiłku, nadmierne zatrzymywanie w organizmie sodu i wody. Przewlekłą niewydolność serca (PNS) w zależności od przebiegu określa się jako stabilną, pogarszającą się lub niewyrównaną.

Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (HFpEF) to 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  $\sim 64\%$  zgonów chorych z PNS w II klasie NYHA,  $\sim 59\%$  zgonów chorych w III klasie NYHA i  $\sim 33\%$  w razie IV klasy NYHA.

Wg danych NFZ w 2023 r. z rozpoznaniem niewydolność serca (ICD-10: I50) zidentyfikowano 985 481 dorosłych pacjentów.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wytyczne kliniczne w leczeniu pacjentów z HFpEF zalecają rozważenie włączenia: antagonistów receptora mineralokortykosteroidowego (MRA), blokerów receptora angiotensynowego (ARB) lub

inhibitorów konwertazy angiotensyny (ARNI), a także inhibitorów SGLT-2. W wytycznych podkreśla się istotność leczenia chorób współistniejących (w tym np. nadciśnienia tętniczego, migotania przedsionków). W kontroli objawów zalecane jest stosowanie diuretyków.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. pacjenci z PNS mają dostęp do: inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści angiotensyny II, leki beta-adrenolityczne – selektywne, leki moczopędne, antagoniści aldosteronu.

Za komparator odpowiedni dla analizowanego wskazania uznano terapię standardową (SoC) w ramach której wykorzystywane mogą być leki stosowane w leczeniu PNS do których należą następujące grupy leków: diuretyki, ACEi, Beta-blokery, ARB, MRA, ARNi.

Wybór komparatora uznaje się za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym (IC50 wynosi 1,3 nmol) i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Jardiance jest wskazany do stosowania w leczeniu cukrzycy typu 2, przewlekłej niewydolności serca oraz przewlekłej choroby nerek.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) zostało zawężone względem wskazania rejestracyjnego.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Do analizy oceny skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny (EMPA) włączono badanie kliniczne z randomizacją (RCT) EMPEROR-Preserved, w którym porównywano stosowanie EMPA jako terapii dodanej do terapii standardowej z placebo jako leczenie dodane do terapii standardowej (PLC+SoC)<sup>1</sup>, u dorosłych pacjentów z PNS z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, kontynuujących leczenie standardowe. Populacja ITT (*ang. intention-to-treat analysis*) badania obejmowała pacjentów z LVEF >40%, niemniej docelowa subpopulacja stanowiła w niej większość (LVEF ≥50%: 66,9% populacji ITT, LVEF >50%: 58,5%). Przeprowadzono kompleksową, predefiniowaną analizę dla subpopulacji chorych z LVEF ≥50%, a część wyników jest także dostępna dla LVEF >50% (analiza dodatkowa). Liczebność subpopulacji z LVEF ≥50% wynosiła 4 005 pacjentów (z tego w: EMPA n=2 002<sup>2</sup>; PLC n=2 003<sup>3</sup>). Mediana

<sup>1</sup> SoC obejmowało standardową farmakoterapię chorób układu krążenia, tj.: najczęściej leki moczopędne (86%) i beta-blokery (86%), a w dalszej kolejności – inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi; 40%) lub antagonistów receptora angiotensyny (ARB; 39%) oraz antagonistów aldosteronu (MRA; 37%) i blokery kanału wapniowego (30%). Ponadto w próbie badania znaczącą część stanowili chorzy przyjmujący aspirynę (42%) lub inne leki przeciwplatekcyjne (16%), a także antykoagulanty (48%). Większość zakwalifikowanych chorych (69%) przyjmowała statyny

<sup>2</sup> LVEF ≥50% - <60% - 1 028 pacjentów (34,3%), LVEF ≥50% - 974 pacjentów (32,5%)

<sup>3</sup> LVEF ≥50% - <60% - 1 030 pacjentów (34,4%), LVEF ≥50% - 973 pacjentów (32,5%)

okresu obserwacji to 26,2 miesiąca. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration oceniono na niskie we wszystkich domenach, natomiast jakość w skali Jadad na 5 punktów (ocena wnioskodawcy).

Dodatkowo do analizy wnioskodawcy włączono 11 badań wtórnych (Lan 2024, Banerjee 2023, Cheng 2023, Fukuta 2022, Ismayl 2023, Lou 2022, Treewaree 2023, Cheema 2023, Starr 2024, Vaduganathan 2022 i Wang 2022) oraz w ramach uzupełnień metaanalizę Wang 2024. Wszystkie te publikacje odpowiadały na szerzej zdefiniowane pytanie kliniczne, dlatego też nie ujęto ich w niniejszej rekomendacji, ale są szczegółowo opisane w Analizie Klinicznej oraz materiałach uzupełniających wnioskodawcy, a także w ograniczonym zakresie w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Nie odnaleziono badań oceniających efektywność praktyczną terapii EMPA we wnioskowanej populacji pacjentów z PNS.

### *Skuteczność kliniczna*

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki uzyskane w subpopulacji LVEF  $\geq 50\%$  i  $>50\%$  natomiast pozostałe w tym dla populacji ITT są dostępne w Analizie Klinicznej wnioskodawcy (AKL).

#### EMPA+SoC vs PLC+SoC (EMPEROR-Preserved)

W grupie przyjmującej EMPA+SoC w porównaniu do grupy PLC+SoC wykazano istotne statystycznie różnice w zakresie:

- zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca (CVD/HHF) (pierwszorzędowy, złożony punkt końcowy):

##### *subpopulacja chorych z LVEF $\geq 50\%$ (analiza predefiniowana)*

- zmniejszenie ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 17% względem PLC: 13,5% vs 15,9%; HR=0,83 (95% CI: 0,71; 0,98); p=0,024. Brak istotnej statystycznie interakcji efektu leczenia z wyjściową wartością LVEF (p=0,27).

##### *subpopulacja chorych z LVEF $>50\%$ (analiza dodatkowa)*

- redukcja ryzyka o 18% względem PLC: HR=0,82 (95%CI: 0,69; 0,98), p=0,0263.

##### *podgrupy z podziałem LVEF co 5 p.p. (publikacja Butler 2022b)*

- LVEF  $>72,5\%$ : redukcja ryzyka o 62% względem PLC: HR=0,38 (95%CI: 0,16; 0,92).

- hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF), pierwsza:

##### *subpopulacja chorych z LVEF $\geq 50\%$ (analiza predefiniowana)*

- zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca względem PLC o 22 %; HR=0,78 (95%CI: 0,64; 0,95); p=0,013. Brak istotnej statystycznie interakcji efektu leczenia z wyjściową wartością LVEF (p=0,093).

##### *subpopulacja chorych z LVEF $>50\%$ (analiza dodatkowa)*

- redukcja ryzyka o 21% względem PLC: HR=0,79 (95%CI: 0,64; 0,97), p=0,0263.

##### *podgrupy z podziałem LVEF co 5 p.p. (publikacja Anker 2022a)*

- LVEF  $\geq 55\%$  do  $<60\%$  redukcja ryzyka o 56% względem PLC: HR=0,64 (95%CI: 0,43; 0,95).

- hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF), pierwsza i kolejne:

##### *podgrupy z podziałem LVEF co 5 p.p. (publikacja Anker 2022a)*

- LVEF  $\geq 55\%$  do  $<60\%$ : redukcja ryzyka 38% względem PLC: HR=0,62 (95%CI: 0,40; 0,96);
- LVEF  $\geq 65\%$  do  $<70\%$ : zwiększone o 81% ryzyko względem PLC: HR=1,81 (95%CI: 1,02; 3,21);

- LVEF  $\geq 70\%$ : redukcja ryzyka o 59% względem PLC: HR=0,41 (95%CI: 0,20; 0,86)

Brak istotnej statystycznie interakcji efektu leczenia z wyjściową wartością LVEF ( $p=0,29$ ).

*podgrupy z podziałem LVEF co 5 p.p. (publikacja Butler 2022b)*

- LVEF  $\geq 52,5\%$  do  $57,5\%$ : redukcja ryzyka o 37% względem PLC: HR=0,63 (95%CI: 0,41; 0,97);
- LVEF  $>72,5\%$ : redukcja ryzyka o 87% względem PLC: 0,13 (0,03; 0,48);

- zmiana nasilenia objawów niewydolności serca w klasie NYHA.

*subpopulacja chorych z LVEF  $\geq 50\%$*

- *zmniejszenia klasy NYHA*

- 32 tydz.: zmniejszenie nasilenia objawów HF względem PLC: OR=1,21 (95%CI: 1,02; 1,43);
- 52 tydz.: zmniejszenie nasilenia objawów HF względem PLC: skorygowany OR=1,32 (95%CI: 1,10; 1,56);

- *podwyższenie klasy NYHA*

- 32 tydz.: redukcja ryzyka zwiększenia nasilenia objawów HF o 37% względem PLC: OR=0,63 (95%CI: 0,45; 0,87);

- średnioroczna zmiana wartości eGFR:

*subpopulacja chorych z LVEF  $\geq 50\%$*

- średnioroczny spadek eGFR był wolniejszy w grupie leczonej EMP względem PLA. Różnica zmian na korzyść EMP, świadcząca o spowolnieniu nefropatii, MD=1,24 (95%CI: 0,87; 1,61) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Brak istotnej statystycznie interakcji efektu leczenia z wyjściową wartością LVEF ( $p=0,25$ ).

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 m<sup>2</sup>.

*podgrupy z podziałem LVEF co 5 p.p. (Anker 2022a)*

- LVEF  $\geq 50\%$  do  $<55\%$ : różnica zmian na korzyść EMP MD=1,35 (95%CI: 0,63; 2,07);
- LVEF  $\geq 55\%$  do  $<60\%$ : różnica zmian na korzyść EMP MD=1,56 (95%CI: 0,82; 2,30);
- LVEF  $\geq 60\%$  do  $<65\%$ : różnica zmian na korzyść EMP MD=1,07 (95%CI: 0,37; 1,78);
- LVEF  $\geq 65\%$  do  $<70\%$ : różnica zmian na korzyść EMP MD=1,02 (95%CI: 0,01; 2,02).

- zmiana ciśnienia tętniczego krwi:

*subpopulacja chorych z LVEF  $\geq 50\%$*

- *ciśnienie skurczowe [mmHg]*

- 4 tydzień: zmniejszenie w grupie EMPA względem PLC: różnica zmian aMD=-2,2 [95%CI: -3,0; -1,3];
- 12 tydzień: zmniejszenie w grupie EMPA względem PLC: różnica zmian aMD = -2,5 [95%CI: -3,4; -1,6];

- *ciśnienie rozkurczowe [mmHg]*

- 4 tydzień: zmniejszenie w grupie EMPA względem PLC: różnica zmian aMD = -0,6 [95%CI: -1,2; 0,0];
- 12 tydzień: zmniejszenie w grupie EMPA względem PLC: różnica zmian aMD = -0,8 [95%CI: -1,3; -0,2];

Nie stwierdzono interakcji pomiędzy efektem empagliflozyny a wyjściową wartością LVEF.

- jakość życia i objawy choroby (kwestionariusz kardiomiopatii Kansas City (KCCQ – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire)).

*subpopulacja chorych z LVEF  $\geq 50\%$  (analiza predefiniowana)*

- wskaźniki KCCQ-CSS (ang. Clinical Summary Score, wynik kliniczny), KCCQ-TSS (ang. Total Symptom Score, całkowity wynik w skalach objawów) oraz KCCQ-OSS (ang. Overall Summary Score, wynik całkowity) – uzyskana średnia zmiana wyniku dla każdego z tych wskaźników była na korzyść EMPA w porównaniu z PLC we wszystkich okresach obserwacji tj. 12, 32 i 52 tyg.

Nie odnotowano różnic istotnie statystycznie dla porównania EMPA vs PLC w zakresie m.in.:

- zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca (CVD/HHF) w podgrupach z podziałem LVEF co 5 p.p. (we wszystkich przedziałach w publikacji Anker 2022a, a w Butler 2022b za wyjątkiem LVEF  $>72,5\%$ );
- zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (CVD);
- pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF), w analizie w podgrupach z podziałem LVEF co 5 p.p. w przedziałach LVEF  $\geq 50\%$  do  $<55\%$ ; LVEF  $\geq 60\%$  do  $<65\%$ ; LVEF  $\geq 65\%$  do  $<70\%$  i LVEF  $\geq 70\%$ ;
- hospitalizacja z przyczyny sercowo-naczyniowej (pierwsza i kolejne) w subpopulacji z LVEF  $\geq 50\%$  (analiza predefiniowana), LVEF  $>50\%$  (analiza dodatkowa); podgrupy z podziałem LVEF co 5 p.p. LVEF  $\geq 50\%$  do  $<55\%$  i LVEF  $\geq 60\%$  do  $<65\%$  (Anker 2022a) oraz LVEF  $\geq 57,5\%$  do  $62,5\%$ , LVEF  $\geq 62,5\%$  do  $67,5\%$ , LVEF  $\geq 67,5\%$  do  $72,5\%$  (Butler 2022b);
- HHF, pierwsza i kolejne lub CVD;
- zgon bez względu na przyczynę;
- zmiana nasilenia objawów niewydolności serca w klasie NYHA (zmniejszenie nasilenia objawów 12 tydz.; zwiększenie 12 i 52 tydz.)
- pogorszenie czynności nerek;
- zmiana ciśnienia tętniczego krwi w 52 tygodniu;
- średnioroczna zmiana wartości eGFR - podgrupy z podziałem LVEF co 5 p.p. w przypadku LVEF  $\geq 70\%$  (Anker 2022a).

### *Bezpieczeństwo*

#### EMPA+SoC vs PLC+SoC (EMPEROR-Preserved)

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono głównie w populacji ITT, natomiast wyniki dla subpopulacji z wyjściową wartością LVEF  $\geq 50\%$  dostępne są jedynie dla wczesnej zmiany wartości eGFR. W grupie przyjmującej EMPA+SoC w porównaniu do grupy przyjmującej PLC+SoC wykazano istotnie statystycznie różnice w zakresie:

- zdarzenia niepożądane (AE):

*populacja ITT*

- $\geq 1$  ciężkie AE: RR=0,93 (95%CI: 0,88; 0,98);
- w grupie EMPA istotnie statystycznie częściej występowały: niedociśnienie, objawowe niedociśnienie, zakażenie dróg moczowych i zakażenie narządów płciowych, natomiast rzadziej niż w grupie PLC: uszkodzenia wątroby i hiperkaliemia zgłaszana przez badacza lub rozpoczęcie terapii nowym lekiem wiążącym potas, odpowiednio.

– wczesna zmiana wartości eGFR (do 4 tygodni):

*subpopulacja LVEF  $\geq$ 50% (z podziałem populacji „on-treatment” na podgrupy):*

- LVEF  $\geq$ 50% do <60%: MD=-3,0 (95% CI -3,7; -2,3);
- LVEF  $\geq$ 60%: MD=-3,3 (95% CI -4,1; -2,6).

Nie stwierdzono interakcji pomiędzy efektem EMPA, a wyjściową wartością LVEF  $p = 0,82$ .

#### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

ChPL produktu leczniczego Jardiance do zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) zalicza: hipoglikemię (przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną, tj. we wskazaniu innym niż PNS) oraz zmniejszenie objętości płynów.

#### *Ograniczenia*

Główne ograniczenia analizy dotyczą następujących kwestii:

- włączone do analizy badania dotyczyło szerszej populacji pacjentów niż wnioskowana;
- była możliwość wyodrębnienia jedynie części wyników dla populacji docelowej;
- krótka mediana okresu obserwacji (nieco ponad 26 mies.);
- analizując składowe I rzędowego punktu końcowego przewagę EMPA 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;
- niemożliwość wyciągnięcia jednoznacznych wniosków na podstawie niektórych wyników w zależności od analizy bądź przyjętego przedziału wartości LVEF (np. istotna statystycznie różnica na korzyść EMPA dla I-rzędowego punktu końcowego uzyskana w analizie predefiniowanej nie replikuje się w większości podgrup z podziałem LVEF co 5 p.p.);
- wnioskodawca nie wskazał wartości minimalnej różnicy istotnej klinicznie dla oceny jakości życia w kwestionariuszu KCCQ. Należy zauważyć, że w publikacji Butler 2022a wskazano klinicznie istotny próg wynosząco co najmniej 5 pkt. W większości porównań wyniki nie przekroczyły tej wartości;
- ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono głównie w populacji ITT;
- nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną EMP w ocenianym wskazaniu.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**



#### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**



Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 zł (3 x 72 547 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę opłacalności przeprowadzono dla porównania EMPA+SoC vs SoC z wykorzystaniem analizy kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA) w dożywotnim horyzoncie czasowym (30-lat. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ), oraz wspólną (NFZ i pacjent). W analizie ujęto koszty: analizowanych leków, diagnostyki i monitorowania leczenia, hospitalizacji związanych z niewydolnością serca, leczenia zdarzeń niepożądanych, opieki terminalnej – w przypadku zdarzeń sercowo-naczyniowych. Uwzględniono stopy dyskontowe 3,5% dla efektów i 5% dla kosztów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy ICUR z perspektywy NFZ w wariantcie z RSS wyniósł: [redacted] (76 735 zł/QALY bez RSS), a z perspektywy wspólnej [redacted] (87 915 zł/QALY bez RSS). Oszacowane wartości ICUR znajdują się [redacted] progu opłacalności. Różnica w QALY między analizowaną interwencją, a komparatorem wynosi [redacted].

Progowa cena zbytu netto z perspektywy NFZ dla Jardiance opakowanie 14 szt.; 28 szt., 30 szt. i 60 szt. w wariantcie z RSS wynosi odpowiednio [redacted] (bez RSS 222,94 zł.), [redacted] (bez RSS 445,88 zł.), [redacted] (bez RSS 477,73 zł.) [redacted] (bez RSS 955,46 zł.), natomiast dla perspektywy wspólnej dla poszczególnych wielkości opakowań wynosi odpowiednio [redacted] (bez RSS 172,77 zł.), [redacted] (bez RSS 345,53 zł.), [redacted] (bez RSS 370,21 zł.) [redacted] (bez RSS 740,42 zł.).

W ramach CUA wnioskodawca przedstawił deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W jednokierunkowej analizie wrażliwości największą zmienność względem wyniku podstawowego stwierdzono dla wariantu z RSS dla scenariuszy: alternatywnego rozkładu parametrów przeżycia całkowitego (ICUR +38,7% i +38,8% odpowiednio dla perspektywy NFZ i wspólnej); skrócenie horyzontu analizy do 10 lat (ICUR +36,2% i +36,2% odpowiednio dla perspektywy NFZ i wspólnej); nieuwzględnienia dopłat do leków u chorych 65+ (ICUR -32,6% i 0% odpowiednio dla perspektywy NFZ i wspólnej).

W analizie probabilistycznej (1 000 symulacji) prawdopodobieństwo, że dodanie produktu EMPA do SoC jest terapią kosztowo opłacalną w wariantcie z uwzględnieniem RSS wynosi [redacted] w perspektywie NFZ, natomiast z perspektywy wspólnej [redacted].

#### Obliczenia własne Agencji

W ramach uzupełnienia analiz wnioskodawca przedstawił dodatkowo uproszczoną analizę minimalizacji kosztów dla porównania EMPA vs dapagliflozyna (produkt leczniczy Forxiga). Zgodnie

z zaprezentowanymi wynikami oraz po dodatkowym uwzględnieniu informacji o RSS dla produktu leczniczego Forxiga koszt stosowania leku Jardiance w rocznym horyzoncie:

- z perspektywy NFZ jest [REDAKTOWANE];
- z perspektywy wspólnej jest [REDAKTOWANE].

#### Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy dotyczą następujących kwestii:

- 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 niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (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 polskiej populacji.

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930).**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

#### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w czteroletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent).

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] pacjentów w I., [redacted] w II, [redacted] w III i [redacted] w IV roku analizy w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują wzrost wydatków w kolejnych latach refundacji dla perspektywy:

- NFZ o:
  - [redacted] wariant z RSS;
  - ok. 6 mln zł i 17,46 mln zł., 29,9 mln zł i 48,1 mln zł. wariant bez RSS.
- wspólnej o:
  - [redacted] wariant z RSS;
  - ok. 6,8 mln zł, 20,0 mln zł, 34,3 mln zł i 55,1 mln zł wariant bez RSS.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie tylko kosztu leku Jardiance w wariancie z uwzględnieniem RSS wyniosą z perspektywy NFZ od [redacted] natomiast z perspektywy wspólnej w kolejnych latach analizy odpowiednio [redacted] w IV roku analizy.

Analiza wrażliwości nie wpłynęła na zmianę wnioskowania względem analizy podstawowej, tj. dodanie EMPA do SoC wiąże się z dodatkowymi wydatkami płatnika publicznego. W wariancie z RSS największy wpływ spośród analizowanych parametrów na wyniki analizy miały scenariusze dotyczące skrajnych wartości wskaźnika *compliance* dla flozyn (zmiana rocznych wydatków względem wariantu podstawowego dla perspektywy NFZ: z w zakresie od [redacted] do [redacted]; wspólnej: od [redacted] do [redacted]).

#### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy są założenia dotyczące liczebności populacji oraz przyjętych oszacowań dotyczących udziałów rynkowych EMPA.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

#### Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

#### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Nie dotyczy.

#### Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

*Rekomendacje kliniczne*

Odnaleziono cztery wytyczne kliniczne dotyczące leczenia pacjentów z HFpEF (polskie PTK 2022, 2023; europejskie ESC 2021, 2023 i amerykańskie ACC/AHA/HFSA 2022, ACC 2023).

W wytycznych europejskich i amerykańskich leki z grupy inhibitorów SGLT2 są zalecane w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono osiem rekomendacji: sześć pozytywnych (HAS 2022, NCPE 2022, NICE 2023, PBAC 2022, SMC 2023, ZIN 2023), jedną warunkowo pozytywną (CADTH 2022) i jedną rekomendację negatywną (PTAC 2023).

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 warunkowo pozytywnej wskazuje się na konieczność obniżenia kosztu stosowania empagliflozyny tak, aby stosowanie leku nie było droższe niż stosowanie dapagliflozyny. W rekomendacji negatywnej zwraca się uwagę na ograniczone dowody.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Jardiance w PChN jest finansowany w zależności od wielkości opakowania w [ ] (30 tab.), [ ] (14 tab.), [ ] (28 tab.) krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Opakowanie 60 tabl. nie jest refundowane w [ ] z krajów UE i EFTA.

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26 września 2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.3316.2024.2.DŻY, PLR.4500.3318.2024.2.DŻY, PLR.4500.3309.2024.2.DŻY, PLR.4500.3317.2024.2.DŻY), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powlekane, 10 mg, 60 szt., GTIN: 05909991138523; tabl. powlekane, 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909991138509; tabl. powlekane, 10 mg, 14 szt., GTIN: 05909991138493; 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909991138516, 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, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 146/2024 z dnia 16 grudnia 2024 roku w sprawie oceny leku Jardiance (empagliflozinum) we wskazaniu dot. przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów

PREZES

Daniel Rutkowski

*/dokument podpisany elektronicznie/*

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 146/2024 z dnia 16 grudnia 2024 roku w sprawie oceny leku Jardiance (empagliflozinum) we wskazaniu dot. przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów;
2. Raport nr OT.423.0.12.2024 „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”, data ukończenia: 5 grudnia 2024 r