



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

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- *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;*

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, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie za odpłatnością 30%.

Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Produkt leczniczy Jardiance był wcześniej oceniany w Agencji kilkakrotnie w różnych wskazaniach, w tym we wskazaniu związanym z przewlekłą niewydolnością serca (BIP: 146/2022, 160/2021), częściowo pokrywającym się z aktualnie wnioskowanym wskazaniem (BIP 146/2022), tj. 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). Opinia Rady

nr 44/2023 oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 44/2023 były pozytywne pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Wnioskowane obecnie wskazanie stanowi rozszerzenie aktualnej refundacji, tj. rozszerzenie populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca o chorych z frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF) powyżej 50%. Aktualnie refundowane jest opakowanie leku (tabletki powlekane, 10 mg, 28 szt.).

Dowody naukowe

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu pochodzą z jednego badania RCT EMPEROR-Preserved. 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), $p=0,0263$.

Wpływ empagliflozyny na ryzyko zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (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.

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), $p=0,0263$.

W subpopulacji z wyjściową wartością LVEF $\geq 50\%$ całkowita częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca (pierwsza i kolejne) 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 hospitalizacji z powodu niewydolności serca 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 hospitalizacji z powodu niewydolności serca 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 $\geq 60\%$).

W dwóch z trzech analizowanych okresów obserwacji, tj. po 32 i 52 tyg. leczenia, dodanie empagliflozyny do SoC było związane z istotnie statystycznie zwiększonym prawdopodobieństwem zmniejszenia nasilenia objawów niewydolności serca (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 empagliflozyną 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 empagliflozyny do SoC było związane z istotną statystycznie redukcją ryzyka zwiększenia nasilenia objawów niewydolności serca (podwyższenia klasy NYHA), w porównaniu z placebo; szansa podwyższenia klasy NYHA u pacjentów leczonych empagliflozyną 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.

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

Problem ekonomiczny

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami współczynnik ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 76 735 zł/QALY bez RSS oraz [REDAKTOWANE] zł/QALY z RSS. Przedstawione wartości znajdują się poniżej aktualnego progu opłacalności.

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

[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. Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS 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.

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego i świadczeniobiorców z uwzględnieniem RSS 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. Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego i świadczeniobiorców bez uwzględnienia RSS 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.

Odnaleziono siedem pozytywnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej 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.

Główne argumenty decyzji

- udowodniona skuteczność kliniczna leku,
- efektywność kosztowa.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej 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.

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.