Zorginstituut Nederland

Volgnummer: 2023004721

WAR CG notulen empagliflozine (Jardiance®)

empagliflozine (Jardiance®) voor volwassenen met symptomatisch (NYHA II-IV) chronisch hartfalen met een matige of behouden ejectiefractie (LVEF>40%), eerste bespreking

15 augustus 2022

FT-rapport

Het Zorginstituut geeft een toelichting op het dossier.

Reactie WAR-leden:

- Een referent is het eens met de analyse, de subconclusies en de algemene samenvatting, maar is het niet eens met de eindconclusie dat het voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Er is alléén een klinisch relevant effect op het voorkomen van ziekenhuisopnames voor hartfalen gevonden. Er is echter geen effect op cardiovasculaire of algehele sterfte en waarschijnlijk geen effect op kwaliteit van leven gevonden. Patiënten met hartfalen gebruiken al veel medicatie, dus een nieuw middel wat daaraan wordt toegevoegd zou ten minste een effect moeten hebben op de mortaliteit. Daarnaast is het effect minder overtuigend bij patiënten met een hogere ejectiefractie. Ook is het bewijs gebaseerd op de resultaten van slechts één trial. Deze argumenten pleiten voor de conclusie dat het niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk.
- Een andere referent kan zich wél vinden in de eindconclusie. Het kan lastig zijn om bij deze populatie een effect op mortaliteit aan te tonen met de betreffende follow-up duur. Het verlagen van de kans op ziekenhuisopname voor hartfalen is bij deze populatie een relevant behandeldoel, wat goed en objectief te meten is. De conclusies wat betreft kwaliteit van leven zijn niet helemaal duidelijk; wordt de klinische relevantie bepaald op groepsniveau of patiëntniveau?
- De afgelopen jaren zijn er veel indicatie-uitbreidingen voor empagliflozine en dapagliflozine geweest. Het is nuttig om te kijken of er verschillen bestaan in de geregistreerde indicaties en wat het bewijs hier voor is.
- Het is belangrijk om na te gaan of de achtergrondtherapie optimaal is ingesteld, hierbij moet met name worden gekeken naar diuretica. In het rapport wordt genoemd dat dit het eerste middel is met een bewezen effect op een harde uitkomstmaat bij deze patiëntenpopulatie, maar hier kunnen vraagtekens bij worden gezet. Diuretica zullen waarschijnlijk een positief effect hebben, maar dit is nooit onderzocht in een trial aangezien deze middelen al zeer lang worden gebruikt.

Reactie Zorginstituut:

- Wat betreft de kwaliteit van leven data is er gekeken naar het aantal patiënten wat een klinisch relevante verbetering/verslechtering in de kwaliteit van leven hadden. Er zijn inderdaad meer patiënten met een klinisch relevante verbetering en minder patiënten met een klinisch

relevante verslechtering van de kwaliteit van leven, maar het verschil tussen beide behandelarmen is gering en dus niet klinisch relevant.
- De meeste patiënten werden behandeld met diuretica (85%) en RAAS-remmers (805%). De percentages waren vergelijkbaar tussen beide behandelarmen. De achtergrondtherapie lijkt dus voldoende geoptimaliseerd.
- Momenteel loopt er ook een fase-3 studie van dapagliflozine bij deze indicatie (LVEF>40%; DELIVER studie). De resultaten worden op korte termijn verwacht.

Reactie WAR-leden:
- Wanneer de resultaten van de lopende studie met dapagliflozine vergelijkbaar zijn met de resultaten van de huidige studie met empagliflozine, bestaat er meer vertrouwen in het effect van de SGLT2-remmers bij patiënten met een LVEF>40%.
- Het is lastig dat de primaire uitkomstmaat een samengestelde uitkomstmaat betreft. Wanneer naar de co-primaire uitkomstmaat wordt gekeken, is er een duidelijk effect te zien. Wanneer er naar de individuele componenten wordt gekeken, is er duidelijk geen effect op de mortaliteit te zien. Hoe gaan we om met deze samengestelde uitkomstmaten? Het betreft in ieder geval wel een goed uitgevoerde, dubbelblinde RCT.
- Het is nog onduidelijk of de uitkomstmaat 'ziekenhuisopnames voor hartfalen' an sich als cruciale uitkomstmaat wordt beschouwd. Het voorstel is daarom om in concept te concluderen dat het middel (nog) niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk.

Reactie Zorginstituut:
- De voorliggende vragen met betrekking tot de uitkomstmaten en de klinische relevantie zullen worden voorgelegd aan de beroepsgroep. De conceptconclusie zal worden aangepast.

De behandeling van de BIA en FE wordt uitgesteld tot september.

FT rapport
De beoordelaar licht het dossier toe en stelt de vragen zoals geformuleerd op de voorlegger

Reactie van de WAR
De referenten kunnen zich vinden in het aangepaste FT-rapport en de gewijzigde eindconclusie. De onderbouwing van de gekozen cruciale uitkomstmaten is duidelijk beschreven in het rapport. Een van de andere WAR-leden geeft aan zich ook te kunnen vinden in de eindconclusie, maar benadrukt het belang van een geoptimaliseerde achtergrondtherapie met diuretica bij patiënten met hartfalen.

Conclusie
Empagliflozine voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij symptomatisch chronisch hartfalen met een LVEF >40%. Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat empagliflozine toegevoegd aan de standaardbehandeling een meerwaarde heeft ten opzichte van alleen standaardbehandeling.

BIA rapport
De beoordelaar licht het dossier toe en stelt de vragen zoals geformuleerd op de voorlegger

Reactie van de WAR
Beide referenten kunnen zich vinden in de eindconclusie van het BIA-rapport en de antwoordbrieven aan de geconsulteerde partijen.

FE-rapport
De beoordelaar licht het dossier toe en stelt de in de oplegger geformuleerde vragen.

Reactie van de WAR
De eerste referent geeft aan het eens te zijn met de eindconclusie en de aanbevelingen. Er zijn wel veel kleine puntjes die net niet op orde zijn, waarvan de registratiehouder aangeeft dat deze weinig invloed hebben op de resultaten van de analyse. Wanneer al deze punten allemaal samen worden genomen in additionele scenarioanalyses, is echter duidelijk dat de ICER/QALY rond de €20.000/QALY uitkomt. Dit valt ruim onder de referentiewaarde van €50.000/QALY.

De tweede referent geeft aan het eens te zijn met de eindconclusie. Het model is van voldoende kwaliteit voor besluitvorming. De referent merkt daarbij op dat het moeilijk was om in het model goed te kunnen opzoeken wat daarin was aangepast.

Conclusie

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming. Bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY is empagliflozine kosteneffectief t.o.v. de standaardbehandeling zonder empagliflozine.