

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: JARDIANCE (empagliflozin)

Indicazione autorizzata: Jardiance è indicato negli adulti per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sintomatica.

Indicazione rimborsata oggetto della valutazione di innovatività: Jardiance è indicato negli adulti per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sintomatica classe NYHA II-III con frazione d'eiezione compresa tra 41 e 59%.

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	X
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	O
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
<p>Commento: Secondo la definizione riportata nelle recenti Linee Guida della Società Europea di Cardiologia (LG ESC 2021), lo scompenso cardiaco (SC) o insufficienza cardiaca è "una sindrome clinica caratterizzata da sintomi tipici (dispnea, edemi declivi e affaticabilità), talvolta accompagnati da segni clinici (elevata pressione venosa giugulare, rantoli polmonari ed edema periferico), causata da anomalie cardiache strutturali e/o funzionali che determinano elevate pressioni intracardiache e/o una inadeguata portata cardiaca a riposo e/o sotto sforzo". La prevalenza è stimata in circa l'1-2% della popolazione generale. Lo scompenso cardiaco rappresenta una delle più frequenti cause di mortalità e morbilità nei paesi occidentali. L'andamento clinico è frequentemente graduale e progressivo con una mortalità che arriva al 50% a 2 anni nei soggetti in stadio avanzato. Inoltre, esso rappresenta la seconda causa, dopo il parto, di ricovero ospedaliero. Attualmente non esistono trattamenti farmacologici con specifica indicazione nello SC con frazione d'eiezione >40% ma con indicazione generica nello scompenso cardiaco. I farmaci comunemente impiegati sono rappresentati da diuretici, betabloccanti, ACE inibitori/ARB, anti-aldosteronici che, tuttavia, non hanno dimostrato di ridurre la morbilità e la mortalità ad esso associate. Residua, quindi, un bisogno terapeutico importante.</p>		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	O
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della	O

	malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

Commento: Le evidenze di efficacia e sicurezza di empagliflozin nello scompenso cardiaco con frazione d'eiezione preservata derivano dallo studio EMPEROR-Preserved, RCT verso placebo che ha arruolato circa 6.000 pazienti adulti con diagnosi di SC cronico in classe NYHA II-IV e FEVS >40%.

I soggetti inclusi nello studio erano rappresentativi dei pazienti affetti dalla patologia d'interesse. La maggior parte (81.5%) erano in classe NYHA II, mentre erano numericamente pochi quelli in classe IV (18 pazienti, 0.3% del totale). Inoltre, rispetto a studi condotti con altri farmaci nello stesso setting, era inferiore la proporzione di pazienti (23%) che aveva avuto un ricovero per SC nell'anno precedente. Infine, tutti assumevano farmaci comunemente impiegati nel trattamento dello scompenso cardiaco: l'80.7% era trattato con ACEi/ARB/ARNI (2.2% con ARNI), 86.3% con β -bloccanti, 86.2% con diuretici e 37.5% con MRA. In un follow-up mediano di 26.2 mesi, empagliflozin si è mostrato superiore al placebo nel diminuire l'incidenza dell'endpoint composito primario di morte CV o ricovero per scompenso cardiaco: 13.8% vs 17.1%, rispettivamente, con una riduzione del rischio relativo del 21% (HR 0.79, IC95% 0.69-0.90; $p < 0.001$) e un NNT (number needed to treat) per prevenire un evento primario pari a 31. Il beneficio è stato guidato principalmente dalla riduzione dei ricoveri per SC (empagliflozin vs placebo: 8.6% vs 11.8%; HR 0.71, IC95% 0.60-0.83) rispetto alla morte per cause CV (empagliflozin vs placebo: 7.3% vs 8.2%; HR 0.91, IC95% 0.76-1.09). Come endpoint secondari principali, il trattamento con empagliflozin ha ridotto significativamente il numero di ricoveri totali, anche ripetuti, per SC (407 vs 541; HR 0.73, IC95% 0.61-0.88, $p < 0.001$) e il declino dell'eGFR (differenza assoluta vs placebo 1.36 mL/min/1.73m²/anno, $p < 0.001$). L'effetto sul declino dell'eGFR non è tuttavia supportato dalla riduzione del ricorso a dialisi cronica, trapianto renale o declino prolungato dell'eGFR (endpoint composito esplorativo) mentre è stata osservata una minore progressione verso la macroalbuminuria (HR 0.82, IC95% 0.68-0.98). Sempre come endpoint esplorativi, empagliflozin è risultato migliorare anche se non in maniera clinicamente rilevante la QoL (valutata con il KCCQ per la sintomatologia a 52 settimane: differenza vs placebo di 1.32, IC95% 0.45-2.19), mentre nessuna differenza è stata riportata per la mortalità generale (14.1% vs 14.3%; HR 1.00, IC95% 0.87-1.15).

L'effetto di empagliflozin sull'endpoint primario è risultato coerente nei sottogruppi predefiniti per dati demografici e caratteristiche cliniche di base (incluso il diabete tipo 2 e i livelli di eGFR). Tuttavia, nonostante l'interazione non significativa, il beneficio è sembrato meno pronunciato nei pazienti con FEVS $\geq 60\%$ (FEVS <50%: HR 0.71, IC95% 0.57-0.88; FEVS 50-59%: HR 0.80, IC95% 0.64-0.99; FEVS $\geq 60\%$: HR 0.87, IC95% 0.69-1.10) e che assumono anche MRA (no MRA: HR 0.73, IC95% 0.62-0.87; si MRA: HR 0.87, IC95% 0.71-1.06).

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, lo studio ha confermato quanto già noto e non sono state identificate problematiche nuove rispetto ai dati già disponibili nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 o scompenso cardiaco a ridotta frazione d'eiezione.

*A motivo di una efficacia di entità moderata dimostrata essenzialmente sulla riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, in assenza di un effetto significativo sulla mortalità e sulla QoL, il **valore terapeutico aggiunto** può essere considerato **moderato**.*

QUALITA' DELLE PROVE

(Vedi tabella allegata GRADE pro: <https://gradepro.org/>)

ALTA		X
MODERATA		O
BASSA		O
MOLTO BASSA		O

Commento: *Nella valutazione GRADE_Pro è stato considerato lo studio pivotale EMPEROR-Preserved, studio randomizzato controllato verso placebo che ha valutato il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e la mortalità cardiovascolare. In assenza di downgrading, la **qualità delle prove** è da considerarsi **alta**.*

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'

Al farmaco viene riconosciuta l'innovatività condizionata a fronte di un bisogno terapeutico importante, un valore terapeutico aggiunto moderato e una qualità delle prove alta.

Domanda: empagliflozin 10 mg OD per il trattamento dello scompenso cardiaco cronico sintomatico con FEVS >40%

Setting: pazienti adulti con scompenso cardiaco cronico sintomatico con FEVS >40%

Bibliografia: EPAR Jardiance https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0060-epar-assessment-report-variation_en.pdf; Anker SD, Butler J, Ferreira JP et al, for the EMPEROR-Preserved Trial Investigators. *Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction*. NEJM 2021; 385: 1451-1461, doi:10.1056/NEJMoa2107038

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	empagliflozin	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Morte cardiovascolare o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (endpoint composito primario) (follow up: mediana 26 mesi)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	415/2997 (13.8%)	511/2991 (17.1%)	HR 0.79 (0.69 a 0.90) p<0.001	33 meno per 1.000 (da 50 meno a 16 meno)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	------------------	------------------	--	--	--------------	---------

Ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca (componente endpoint primario) (follow up: mediana 26 mesi)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	259/2997 (8.6%)	352/2991 (11.8%)	HR 0.71 (0.60 a 0.83)	33 meno per 1.000 (da 45 meno a 19 meno)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	------------------	---------------------------------	--	--------------	---------

Morte per cause cardiovascolari (componente endpoint primario) (follow up: mediana 26 mesi)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	219/2991 (7.3%)	244/2997 (8.1%)	HR 0.91 (0.76 a 1.09)	7 meno per 1.000 (da 19 meno a 7 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	---------------------------------	---	--------------	---------

Numero totale di ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca (endpoint secondario chiave) (follow up: mediana 26 mesi)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	407	541	HR 0.73 (0.61 a 0.88) p<0.001	-	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----	-----	--	---	--------------	---------

Morte per ogni causa (endpoint esplorativo) (follow up: mediana 26 mesi)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	422/2991 (14.1%)	427/2997 (14.2%)	HR 1.00 (0.87 a 1.15)	0 meno per 1.000 (da 17 meno a 20 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	------------------	------------------	---------------------------------	--	--------------	---------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Spiegazioni

a. Studio EMPEROR-Preserved (NCT03057951)