



Rekomendacja nr 67/2020

z dnia 18 września 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo- naczyniowym

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym **pod warunkiem**

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.

Wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści zdrowotne dla pacjentów z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.

Do analizy klinicznej włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące dapagliflozyna (DAPA) z placebo. Wyniki wskazują na korzyści z zastosowania wnioskowanej technologii m.in w zakresie występowania zdarzeń opisanych jako: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serc; złożonego punktu „nerkowego” czy hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

W zakresie analizy ekonomicznej oszacowany ICUR wskazuje, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza względem placebo. Jednocześnie technologia jest kosztowo-użyteczna, gdyż szacowany ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności.

Analiza wpływu na budżet wskazuje na dodatkowe obciążenie budżetu płatnika publicznego, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Jednocześnie oszacowania mogą nie



odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji (wykluczenie całej populacji pacjentów z problemami nerkowymi).

Mając na uwadze ograniczenia związane z przedstawionymi danymi w ramach analizy klinicznej oraz wątpliwości co do rzeczywistej liczby pacjentów, którzy stosować będą lek Forxiga w ramach refundacji, w opinii Prezesa zasadne jest [REDAKTOWANE]

co ma na celu zabezpieczenie budżetu płatnika publicznego związanych z refundacją leku Forxiga.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tab. (30 x 1), kod EAN 5909990975884 we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z 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

Proponowana cena zbytu netto to [REDAKTOWANE]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym z odpłatnością 30%, w ramach istniejącej grupy limitowej (251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny). [REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych, charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolności różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Najistotniejszy wpływ na rokowanie w cukrzycy typu II mają powikłania sercowo-naczyniowe. Cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, jednak w przypadku wystąpienia powikłań makroangiopatycznych intensywne leczenie hipoglikemizujące nie przynosi tak istotnych korzyści jak leczenie nadciśnienia tętniczego. W związku z powyższym konieczne jest rozpoznanie stanu przedcukrzycowego i postępowanie behawioralne, mające udowodnioną skuteczność w zapobieganiu lub opóźnianiu rozwoju cukrzycy typu 2.

W Polsce na cukrzycę choruje ok. 9% populacji między 20 a 79 r.ż. W 90-95% przypadków jest to cukrzyca typu II. W roku 2014 w Polsce odnotowano 87,5 tys. hospitalizacji z powodu cukrzycy. Liczba

hospitalizacji na 100 tys. ludności była najniższa w województwie pomorskim – (160,6), a najwyższa w województwie łódzkim (291,3).

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24.08.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu cukrzycy są:

- inhibitory alfa-glukozydazy – *acarbosum*,
- flozyny – *canagliflozinum*, *dapagliflozinum*, *empagliflozinum*
- antagoniści GLP-1 – *dulaglutidum*, *semaglutidum*
- pochodne sulfonilomocznika – *gliclazidum*, *glimepiridum*, *glipizidum*,
- biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - *metformini hydrochloridum*, *metforminum*.
- hormony trzustki – *glucagonum*,
- insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej: *insulini injectio neutralis + insulinum isophanum*, *insulini injectio neutralis*, *insulinum aspartum*, *insulinum glulisinum*, *insulinum humanum*, *insulinum isophanum*, *insulinum lisprum*, *insulinum lisprum zinci protaminati injectio + insulinum lisprum*, *injectio neutralis*, *insulinum lisprum+ injectio neutralis*,
- długodziałające analogi insuliny – *insulinum detemirum* i *insulinum glargine*, *insulinum degludecum + Insulinum aspartum*, *Insulinum glarginum*

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Forxiga we wnioskowanym wskazaniu wskazał kontynuację dotychczasowego leczenia (optymalizacja leczenia).

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, w przypadku nieskuteczności monoterapii metforminą zaleca się modyfikację stylu życia i dołączenie do metforminy inhibitora SGLT-2, leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), pochodnej sulfonilomocznika lub agonisty PPAR-g. Jak wskazał ekspert kliniczny, w obecnej praktyce klinicznej w Polsce u wskazanej grupy pacjentów po niepowodzeniu monoterapii pacjenci mogą stosować terapię dwulekową uwzględniającą pochodne sulfonilomocznika, agonistów receptora dla GLP-1 lub inhibitory SGLT-2

Tym samym w opinii Agencji komparatorem dla ocenianej interwencji, tj. inhibitora SGLT-2 stosowanego w ramach terapii dwulekowej, powinien być inny schemat dwulekowy. Z uwagi na ograniczenia w refundacji agonistów receptora GLP-1, za refundowany komparator należy uznać schemat dwulekowy metformina + pochodne sulfonilomocznika, a następnie metformina + pochodna sulfonilomocznika + insulina. Należy przy tym zaznaczyć, że refundowany komparator oznacza obecnie dostępną, finansowaną ze środków publicznych terapię, nawet jeśli nie jest ona preferowaną terapią wg najnowszych wytycznych klinicznych. Wykazanie przewagi dapagliflozyny nad placebo, tj. u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie okazało się nieskuteczne, nie jest wystarczające dla oceny proponowanej technologii medycznej.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Forxiga zawiera substancję czynną dapagliflozynę (DAPA). Dapagliflozyna jest bardzo silnym (ki: 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem SGLT2. SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach, z jednoczesnym brakiem tego typu ekspresji w ponad 70 innych rodzajach tkanek (m. in. w wątrobie, tkance mięśniowej, tkance tłuszczowej, piersiach, pęcherzu moczowym i mózgu).

Wnioskowany lek, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), jest wskazany do stosowania:

- u dorosłych pacjentów w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne, w celu poprawy kontroli glikemii:

- w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji,
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2.
- u osób dorosłych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 1 w skojarzeniu z insuliną u pacjentów ze wskaźnikiem BMI ≥ 27 kg/m², gdy insulina nie zapewnia wystarczającej kontroli glikemii pomimo optymalnej insulinoterapii.

Wnioskowane wskazanie jest węższe niż wskazanie rejestracyjne ocenianego leku.

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 klinicznej włączono 1 badania pierwotne randomizowane badania kliniczne (DECLARE-TIMI 58) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny (+ terapia podstawowa) vs placebo (+ terapia podstawowa) w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową. W badaniu wzięło udział 17 160 pacjentów, zaś mediana okresu obserwacji wynosiła 4,2 lata. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration oceniono na niskie we wszystkich domenach poza domeną selektywne raportowanie (ryzyko wysokie, Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacji, ale nie założonych w badaniu – zgodnie z protokołem w badaniu były dodatkowe punkty końcowe)

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR (ang. *Hazard Ratio*) – iloraz hazardu określa względne prawdopodobieństwo zajścia jakiegoś zdarzenia w grupie badanej w porównaniu do grupy komparatora w określonym czasie przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.
- RR (ang. *Relative Risk, Risk Ratio*) - ryzyko względne określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora.
- OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans, stosunek szans wystąpienia danego zdarzenia w jednej grupie do szansy jego wystąpienia w innej grupie.
- RD (ang. *risk difference*) - różnica ryzyka, różnica pomiędzy ryzykiem w grupie eksperymentalnej i w grupie kontrolnej.
- NNT (ang. *number needed to treat*) - liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego
- NNH (ang. *number needed to harm*) - liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego

Skuteczność kliniczna

Pierwszorzędowe punkty końcowe

Występowanie pierwszorzędowego punktu końcowego - MACE raportowano ze zbliżoną częstością w ramieniu DAPA i PLA, Nie wykazano różnic IS pomiędzy ramionami.

W ramieniu DAPA raportowano istotnie statystycznie mniej zdarzeń opisanych jako: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca. Szansa uzyskania tego punktu końcowego wśród pacjentów stosujących DAPA była o 17% niższa, OR= 0,83 [95%CI 0,73; 0,95], HR=0,83 [95%CI 0,73; 0,95], RD=0,83 [95%CI 0,73; 0,95], NNT=109 [95%CI 63; 398]

Drugorzędowe punkty końcowe

W badaniu odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść DAPA w zakresie:

- niższej o 24% szansy wystąpienia złożonego „nerkowy” punkt końcowego ($\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych), OR=0,76 [95%CI 0,66; 0,87], HR=0,76 [95%CI 0,67; 0,87], RD=-0,01 [95%CI -0,02; -0,01], NNT=78 [95%CI 52; 158]
- niższej o 27% szansy wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca, OR=0,73 [95%CI 0,61; 0,88], HR=0,73 [95%CI 0,61; 0,88], RD=-0,01 [95%CI -0,01; -0,004], NNT=116 [95%CI 74; 277]

W zakresie zgonu niezależnie od przyczyny nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami.

Bezpieczeństwo

W ramieniu DAPA odnotowano istotnie statystycznie niższą szansę wystąpienia:

- ciężkich zdarzeń niepożądanych o 9%, OR= 0,91 [95%CI 0,86; 0,97], RD=-0,02 [95%CI -0,03; -0,01],
- ciężkiej hipoglikemii o 30%, OR=0,70 [95%CI 0,50; 0,98], RD=-0,003 [95%CI -0,01; -0,002],
- ostrego uszkodzenia nerek o 29%, OR=0,71 [95%CI 0,56; 0,89], RD=-0,01 [95%CI -0,01; -0,002],
- raka pęcherza o 42%, OR=0,58 [95%CI 0,36; 0,93], RD=-0,002 [95%CI -0,004; -0,0003].

W ramieniu DAPA odnotowano istotnie statystycznie wyższą szansę wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia o 18%, OR=1,18 [1,06; 1,33], RD=0,01 [0,004; 0,02], NNH=85 [50; 259],
- cukrzycowa kwasica ketonowa, ponad dwukrotnie, OR= 2,25 [1,14; 4,45], RD=0,002 [0,0003; 0,003], NNH=571 [314; 3099],
- infekcje narządów płciowych, ponad ośmiokrotnie, OR=8,51 [4,26; 16,99], RD=0,01 [0,01; 0,01], NNH=127 [100; 174].

W zakresie pozostałych punktów końcowych nie odnotowano różnic pomiędzy grupami.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Forxiga zdarzeniami niepożądanymi występującymi:

- bardzo często ($\geq 1/10$) były: hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną),
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) były: zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i powiązane zakażenia narządów płciowych, zakażenia układu moczowego; zawroty głowy; wysypka, ból

pleców; dysuria, wielomocz; zwiększony hematokryt, obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny, dyslipidemia.

Na stronie URPL odnaleziono także komunikat bezpieczeństwa (z 2019r), w którym wskazano, że stosowanie leków z grupy inhibitorów SGLT-2 może powodować ryzyko wystąpienia zgorzeli Fourniera. Należy pouczyć pacjentów, którzy stosują wyżej wymienione inhibitory, o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia nasilonego bólu, tkliwości, rumienia lub obrzęku w okolicy narządów płciowych lub krocza w połączeniu z gorączką i złym samopoczuciem. W przypadku podejrzenia zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie inhibitora SGLT-2 oraz niezwłocznie rozpocząć leczenie.

Skuteczność praktyczna

W ramach skuteczności praktycznej wnioskodawca przedstawił badanie obserwacyjne Norhammar 2019, którego celem było porównanie dapagliflozyny z innymi lekami przeciwcukrzycowymi pod kątem oceny bezpieczeństwa CV i odsetka zdarzeń CV w populacji chorych z cukrzycą typu 2, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, po zastosowaniu głównych kryteriów włączenia i wyników jak w badaniu DECLARE-TIMI 58. W badaniu przeanalizowano dane dla 28 408 pacjentów, dla okresu obserwacji 1,6 roku (45 434 pacjentolat).

W badaniu wykazano, że stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do innych leków przeciwcukrzycowych jest związane z istotnie:

- mniejszą częstością zdarzeń hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonów z przyczyn CV: 20,6 vs 26,0 na 1000 pacjentolat,
- mniejszą częstością zdarzeń hospitalizacji z powodu niewydolności serca: 15,5 vs 19,6 na 1000 pacjentolat,
- mniejszą częstością zgonów z przyczyn CV: 6,1 vs 8,1 na 1000 pacjentolat,
- mniejszą częstością zgonów niezależnie od przyczyny 16,1 vs 25,8 na 1000 pacjentolat;

co przekłada się na:

- niższe o 21% ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonów z przyczyn CV (HR=0,79 [95%CI: 0,69; 0,92], p=0,002),
- niższe o 21% ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HR=0,79 [95%CI: 0,67; 0,93], p=0,005),
- niższe o 25% ryzyko zgonów z przyczyn CV (HR=0,75 [95%CI: 0,57; 0,97], p=0,003),
- niższe o 37% ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny (HR=0,63 [95%CI: 0,54; 0,74], p<0,001).

Uzyskane wyniki były zbliżone do tych w badaniu DECLARE-TIMI 58.

Ograniczenia

Na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań porównujących dapagliflozynę stosowaną w ramach schematu dwulekowego z innym schematem dwulekowym obejmujących refundowane terapie (w warunkach polskich będzie to schemat dwulekowy metformina + pochodne sulfonilomocznika). We włączonym badaniu porównywany był schemat DAPA+ terapia podstawowa vs. Placebo+terapia standardowa, co oznacza, że porównano schemat dwulekowy z monoterapią lekiem pierwszego wyboru. Podejście takie nie odzwierciedla praktyki klinicznej oraz nie uwzględnia dostępnych i refundowanych opcji terapeutycznych.

- Wnioskowane wskazanie refundacyjne obejmuje szerszą grupę pacjentów niż badanie kliniczne włączone do analizy. Do badania mogli być kwalifikowani pacjenci powyżej 40 r. z poziomem HbA1c $\geq 6,5\%$ ale $<12\%$ i klirens kreatyniny ≥ 60 ml/mi i czynnikami ryzyka ASCVD. Wskazanie refundacyjne nie ogranicza natomiast pacjentów ze względu na wiek i poziom HbA1c i klirens kreatyniny. Brak jest zatem badań dla szerokiej populacji docelowej, u której wnioskowany lek miałby być stosowany.
- Wnioskowane wskazanie refundacyjne obejmuje pacjentów z nieskutecznością co najmniej jednego leku przeciwcukrzycowego. Obecnie lek Forxiga jest refundowany w ramach terapii trójlekowej w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów z populacji węższej niż wnioskowana. W badaniu klinicznym wskazano odsetki pacjentów stosujących poszczególne leki przeciwcukrzycowe w ramach terapii podstawowej. Nie wskazano jednak informacji czy leki te stosowane były w monoterapii, czy też mogły być stosowane w skojarzeniu. W badaniu nie przeprowadzono także analizy skuteczności uwzględniającej subpopulację pacjentów w zależności od stosowanego leczenia, co ogranicza wnioskowanie.

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.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 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.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-żyteczności, z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy). Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (40-letni).

W analizie uwzględniono koszty dapagliflozyny, koszty standardowego leczenia, podania leków (igły do podania insuliny) i monitorowania (nakłuwacze i paski do oznaczania poziomu glukozy). Ponadto uwzględniono koszty leczenia powikłań i zdarzeń niepożądanych oraz koszty związane z przyrostem masy ciała.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie dapagliflozyny w miejsce placebo jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu-żyteczności (ICUR) z perspektywy

NFZ wyniósł [redacted]. ICUR z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wyniósł [redacted]. Wszystkie oszacowane wartości ICUR są [redacted] od aktualnego progu użyteczności kosztowej.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił dodatkowy wariant z uwzględnieniem zdarzeń nerkowych. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł [redacted]. ICUR z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wyniósł [redacted].

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy NFZ [redacted]. Te same ceny oszacowane z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wynoszą [redacted].

W deterministycznej analizie wrażliwości uwzględniono takie parametry inny zestaw użyteczności, inne koszty powikłań i zdarzeń niepożądanych, 20-letni horyzont czasowy czy inne równania ryzyka wystąpienia zdarzeń klinicznych (łącznie 13 scenariuszy). W żadnym ze scenariuszy analizy deterministycznej nie doszło do zmiany wnioskowania. Analiza probabilistyczna potwierdza stabilność wyników.

Ograniczenia analizy

W ocenie Agencji stosowanie dapaglifozyny należy porównać z włączaniem kolejnych refundowanych leków przeciwcukrzycowych, tj. pochodnych sulfonilomocznika i insuliny, tak jak ma to miejsce w analizie wpływu na budżet. Należy zwrócić uwagę, że szacując koszty wnioskodawca uwzględnił koszty włączania kolejnych leków przeciwcukrzycowych. Tym samym w analizie wnioskodawcy skuteczność komparatora jest modelowana na podstawie skuteczności ramienia placebo w badaniu DECLARE, ale koszty komparatora uwzględniają koszty pochodnych sulfonilomocznika i insuliny. Skutkuje to zaniżeniem szacowanego ICUR.

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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

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.

W opinii Agencji zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości leku na aktualnie refundowanymi komparatorami, tj. pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną – wnioskodawca przedstawił jedynie badanie RCT porównujące stosowanie dapaglifozyny oraz placebo.

Zgodnie z oszacowaniami urzędowa cena zbytu zrównująca koszt stosowania z perspektywy NFZ wynosi [redacted]. Te same ceny oszacowane z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wynoszą [redacted].

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, analiza 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.

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Forxiga (DAPA, dapagliflozyna) we wnioskowanym wskazaniu. Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 2 lata z perspektywy NFZ, z perspektywy wspólnej oraz z perspektywy pacjenta. Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie DAPA po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 174 183 (139 008-205 049) i w 231 122 (184 436- 272 117) kolejnych latach finansowania.

Wprowadzenie finansowania wnioskowanej technologii będzie wiązało się ze zwiększeniem wydatków

- z perspektywy NFZ w wysokości ok. [redacted] w kolejnych latach finansowania,
- z perspektywy wspólnej w wysokości ok. [redacted] w kolejnych latach finansowania.

Wyniki analizy wrażliwości dla scenariuszy skrajnych wskazują, objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga będzie się wiązać z dodatkowymi wydatkami wynoszącymi

- Z perspektywy NFZ:
[redacted]
- Z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta):
[redacted]

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet mają wpływ aspekty wymienione poniżej:

- W ramach obliczenia liczby pacjentolat wnioskodawca posłużył się współczynnikiem składającym się z 4 zmiennych: wysycenia rynku przez inhibitory SGLT-2, przestrzegania planu terapeutycznego, odsetka chorych skłonnych [redacted], udział w rynku dapagliflozyny, Współczynnik ten przyjmuje wartości 0,34 w I roku, oraz 0,44 w II roku analizy. Wskazuje to na oszacowanie, że średnio ok 60,3% osób z populacji docelowej pacjentów w ciągu pierwszych dwóch lat nie będzie korzystało z wnioskowanej terapii. Zmiana tego parametru ma istotny wpływ na wyniki analizy, co przedstawiono w ramach obliczeń własnych Agencji.

- Zgodnie z ChPL rozpoczęcie leczenia produktem Forxiga nie jest zalecane u pacjentów z GFR <60 ml/min. i lek należy odstawić, jeśli wartość utrzymuje się na poziomie poniżej 45 ml/min. W analizie wpływu na budżet wnioskodawca wykluczył populację o wszystkich pacjentów z nefropatią, wskazując na brak danych dla pacjentów z GFR <60 ml/min. Należy podkreślić, że takie podejście wyłącza z oszacowań pacjentów, którzy mimo problemów z nerkami mogliby stosować lek Forxiga, tym samym zaniżając populację pacjentów, którzy stosować będą DAPA po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono scenariusz analizy wrażliwości, w którym liczebność populacji, w której będzie stosowana wnioskowana interwencja, została oszacowana wykorzystując przyjmując alternatywne wartości współczynnika na poziomie 0,43 w I roku oraz 0,55 w II roku analizy. Wykazano [redacted] względem scenariusza podstawowego o [redacted] w I roku, oraz o [redacted] w II roku analizy. W przypadku scenariusza alternatywnego, dla współczynnika o wartości 0,52 w I roku oraz 0,66 w II roku analizy, wykazano [redacted] względem scenariusza podstawowego o [redacted] w I roku, oraz o [redacted] w II roku analizy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów 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 w ocenianych wskazaniach.

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

Wnioskodawca zaproponował rozwiązania w analizie racjonalizacyjnej, które miałyby uwolnić środki w budżecie na refundację leku Forxiga. Proponowane rozwiązanie dotyczy przeznaczenia na finansowanie leku Forxiga (dapagliflozyna) środków pochodzących z tzw. „Opłaty cukrowej”. Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy, wprowadzenie proponowanych rozwiązań pozwoli na uwolnienie środków w wysokości 4,9 mln zł łącznie. Uwolnione środki pozwolą na pokrycie kosztów związanych z refundacją produktu leczniczego Forxiga.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 10 publikacji dotyczących praktyki klinicznej w leczeniu cukrzycy typu 2:

- American Diabetes Association (ADA) 2020;
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) 2019, 2020
- European Society of Cardiology/European Association for the Study of Diabetes (ESC/EASD) 2019
- American Diabetes Association/ European Association for the Study of Diabetes (ADA i EASD) 2019

- American Association Of Clinical Endocrinologist And American College Of Endocrinology (AACE/ACE) 2020;
- Canadian Diabetes Association (CDA) 2018
- American College of Physicians (ACP) 2017/2018;
- International Diabetes Federation (IDF) 2017;
- National Institute for Health and Care (NICE) 2019;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2017;

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2019, 2020), podobnie jak najnowsze rekomendacje zagraniczne (ADA 2019, NICE 2017, CDA 2018) są zgodne co do podstawowych zasad leczenia cukrzycy typu 2. Bazą dla każdego typu leczenia farmakologicznego jest postępowanie nefarmakologiczne – redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej. Wyrównanie metaboliczne pacjenta z cukrzycą to nie tylko wyrównanie gospodarki węglowodanowej, ale także wyrównanie gospodarki lipidowej i skuteczna kontrola wartości ciśnienia tętniczego.

Podstawowym doustnym lekiem pierwszego rzutu w terapii cukrzycy typu 2, na każdym etapie jej leczenia, pozostaje metformina.

Inhibitory SGLT-2 zalecane są na wszystkich etapach leczenia cukrzycy (tj. w monoterapii, terapii podwójnej, potrójnej i z insuliną) w większości wytycznych praktyki klinicznej (ADA 2020, ESC/EASD 2019 AACE/ACE 2020).

Większość wytycznych zwracają uwagę, iż istotnym argumentem przy wyborze konkretnych schematów leczenia jest uwzględnienie chorób współtowarzyszących, przede wszystkim zdiagnozowanych chorób kardiologicznych oraz przewlekłych chorób nerek, otyłości oraz ryzyka hiperglikemii. Rekomendacje PTD 2019,2020, ADA 2020, ESC/EASD 2019 podkreślają zasadność stosowania u pacjentów z chorobami kardiologicznymi leków z potencjalnym ochronnym wpływem na ryzyko sercowo-naczyniowe takich jak niektóre antagonisty receptora GLP-1 lub inhibitory SGLT-2.

Najnowsze rekomendacje wyraźnie podkreślają konieczność indywidualizacji schematów leczenia cukrzycy typu 2 tak, aby uwzględnić w schemacie nie tylko kliniczne obciążenia danego pacjenta, ale także m.in. jego wiek, rokowania oraz aktywność zawodową.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 10 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania produktu leczniczego Forxiga w leczeniu cukrzycy typu 2 (w ramach schematu dwulekowego) u pacjentów z ryzykiem sercowo-naczyniowym:

- National Institute for Health and Care Excellence NICE 2016
- Scottish Medicines Consortium SMC 2014
- National Centre for Pharmacoeconomics NCPE 2015
- Haute Autorité de Santé HAS 2016
- Zorgverzekeraars Nederland ZN 2013 i 2014
- Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA 2019
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee PBAC 2017
- Pharmaceutical Management Agency PHARMAC 2019
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH 2015 i 2018

Wszystkie rekomendacje były pozytywne.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zleceń z dnia 30.03.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.254.2020), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tab. (30 x 1), kod EAN 5909990975884, we wskazaniu: Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 67/2020 z dnia 14 września 2020 roku w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2020 z dnia 14 września 2020 roku w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2
2. Raport nr OT.4330.9.2020. Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 3 września 2020.