

Rekomendacja nr 19/2021

z dnia 17 lutego 2021 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we
wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów
z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz
utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo
zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB) i lekach z grupy beta-
adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora
mineralokortykoidów**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów na dotychczas proponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas proponowanych warunkach.

Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej oparte na jednym randomizowanym badaniu (DAPA-HF) przeprowadzonym w populacji pacjentów ze stwierdzoną, udokumentowaną objawową (NYHA II-IV) niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HfrEF – ang. *heart failure with reduced ejection fraction*) od co najmniej 2 miesięcy, leczoną farmakologicznie i/lub za pomocą urządzenia wspomagającego, jeśli wskazano.

Zważono, że wpływ dapagliflozyny na pierwszorzędowy punkt końcowy był na ogół spójny we wcześniej określonych podgrupach, w tym u pacjentów bez cukrzycy na początku badania, chociaż wydaje się, że efekt w populacji pacjentów w III lub IV klasie czynnościowej NYHA był mniej korzystny (wynik nie był istotny statystycznie) niż w populacji pacjentów w klasie II. Zidentyfikowane rozbieżności w spójności wyników dotyczą również regionu geograficznego, z przeprowadzonych analiz wynika, że w regionie europejskim korzyść wynikająca

ze stosowania dapagliflozyny jest najniższa, a wynik nieistotny statystycznie, z kolei dla regionu południowej Ameryki oraz azjatyckiego korzyść jest istotna statystycznie, a efekt skuteczności jest większy. Ponadto znaczenie wydają się mieć również: płeć, objętość frakcji wyrzutowej, przebyta hospitalizacja z powodu niewydolności serca oraz obecność migotania lub trzepotania przedsionków w zapisie EKG.

Interpretując uzyskane wyniki należy mieć również na uwadze, że wnioskowaną populację stanowią pacjenci w klasie niewydolności serca wg NYHA od II do IV, jednak zgodnie z charakterystyką badania oraz informacją zamieszczoną w aktualnej wersji ChPL informacje dotyczące pacjentów w IV klasie niewydolności są ograniczone, w badaniu w grupie interwencyjnej pacjenci w IV klasie NYHA stanowili 0,8%.

Należy mieć również na uwadze, że analiza wpływu na budżet wskazuje na znaczne obciążenie budżetu płatnika i nie uwzględnia rozwiązań, które zabezpieczyłyby przed nadmiernym ryzykiem. Ponadto, część parametrów wykorzystanych przez wnioskodawcę do oszacowania populacji docelowej może budzić wątpliwości. Odsetek pacjentów skłonnych dopłacić za produkt leczniczy Forxiga, został przyjęty na podstawie badania elastyczności rynkowej przeprowadzonego na grupie lekarzy diabetologów oraz pacjentów chorujących na cukrzycę, co stanowi ograniczenie i wiąże się z niepewnością oszacowań. Ponadto parametr nie został przetestowany w ramach analizy wrażliwości.

Wobec stanowiska Rady Przejrzystości oraz ze względu na istotności problemu zdrowotnego i możliwe korzyści wynikające z niższego ryzyka hospitalizacji oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz, Prezes Agencji uznaje za zasadne ewentualne finansowanie ze środków publicznych dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka określającego niższy jednostkowy koszt terapii oraz wprowadzający maksymalny poziom wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego.

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: 05909990975884 – dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted];
- Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 14 tab. (14 x 1), kod EAN: 05909990975853 – dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: [redacted], lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach [redacted]

Problem zdrowotny

Niewydolność serca 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 objawy kliniczne, a szczególnie ograniczenie tolerancji wysiłku i nadmierne zatrzymywanie w organizmie sodu i wody.

W ciągu roku umiera 50% chorych w IV klasie New York Heart Association (NYHA). Śmiertelność w całej populacji chorych z przewlekłą niewydolnością serca (niezależnie od etiologii) wynosi ~10% rocznie. W badaniu ESC-HF 12-miesięcznie ryzyko zgonu chorych leczonych ambulatoryjnie i chorych

hospitalizowanych wynosiło odpowiednio 7% i 17%. W ciągu 5 lat umiera ~60% mężczyzn i ~40% kobiet. Mediana czasu i przeżycia od wystąpienia objawów klinicznych wynosi 6 lat.

U pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF – ang. *heart failure with reduced ejection fraction*) roczną śmiertelność szacuje się na 10-15%.

Alternatywna technologia medyczna

W związku z wnioskowanym wskazaniem, w praktyce klinicznej dapagliflozyna nie zastąpi inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI – ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*), antagonistów receptora angiotensyny (ARB – ang. *angiotensin receptor blocker*), beta-adrenolityków czy agonistów receptora mineralokortykoidów (MRA – ang. *Mineralocorticoid Receptor Antagonists*), dlatego też leki te nie mogą stanowić komparatora dla ocenianej interwencji. W przypadku dodania dapagliflozyny do ACEI (lub ARB) i leków z grupy beta-adrenolityków wnioskowana populacja obejmuje chorych z przeciwwskazaniami do stosowania MRA i w związku z tym MRA nie będą stanowić komparatora dla dapagliflozyny.

Z uwagi na brak refundowanej technologii medycznej w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF – ang. *left ventricular ejection fraction*) poniżej 40% oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na: ACEI (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane MRA, uznano, że odpowiednim komparatorem dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu jest kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej, w tym stosowanie leków z grupy ACEI (lub ARB) i beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistów receptora mineralokortykoidów (placebo). Terapia dapagliflozyną będzie dodawana do istniejącego schematu leczenia.

Opis wnioskowanego świadczenia

Dapagliflozyna jest wybiórczym i odwracalnym inhibitorem kotransportera sodowoglukozowego 2 (SGLT2 – ang. *sodium-glucose co-transporter 2*). 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). SGLT2 jest głównym transporterem odpowiedzialnym za wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej do krwi.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Forxiga jest wskazany do stosowania:

- u dorosłych pacjentów w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne:
 - 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;
- u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

Wnioskowane wskazanie stanowi zawężenie ostatniego wskazania do pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEI (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów.

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 wnioskodawcy zostały włączone 2 opracowania wtórne (Aimo 2020 i Zheng 2020), opisane w 2 publikacjach, których głównym celem była ocena skuteczności leku sakubitryl/walsartan, leku vericiguat i inhibitorów SGLT-2 w populacji chorych z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową oraz kompleksowa ocena działania dapagliflozyny u chorych z niewydolnością serca niezależnie od braku lub obecności cukrzycy typu 2. Wymienione opracowania wtórne charakteryzowały się niską jakością wg skali AMSTRA 2, co spowodowane jest głównie nieprzedstawieniem listy badań wykluczonych z przeglądu oraz brakami w innych domenach, m.in. brakiem przedstawienia kryteriów wyboru badań.

Rdzeń analizy klinicznej stanowi jedno badanie RCT DAPA-HF przeprowadzone u pacjentów ze stwierdzoną, udokumentowaną objawową (NYHA II-IV) niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF) od co najmniej 2 miesięcy, leczoną farmakologicznie i/lub za pomocą urządzenia wspomagającego, jeśli wskazano. Mediana okresu obserwacji wynosiła 18,2 msc (zakres 0 – 27,8 msc). Do badania włączono 4744 pacjentów. Ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione jako niskie dla większości domen prócz „ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku“, gdzie ryzyko zostało ocenione jako nieznanne ze względu na fakt, iż opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacji, ale nie założonych w badaniu – zgodnie z protokołem w badaniu były jeszcze dodatkowe punkty końcowe.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *Hazard ratio*, iloraz hazardów;
- OR – ang. *Odds ratio*, iloraz szans.

Ocenę jakości życia przeprowadzono dla grupy 4 443 pacjentów (93,7% populacji całkowitej) w oparciu o kwestionariusz Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ).

Skuteczność kliniczna

Badania pierwotne

Zgodnie z wynikami DAPA-HF stosowanie dapagliflozyny w porównaniu z placebo wiązało się istotnie statystycznie:

- niższym o 26% ryzykiem pogorszenia stanu niewydolności serca (hospitalizacja lub pilna wizyta skutkująca wdrożeniem dożylnego leczenia niewydolności serca) lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych – HR=0,74 (95% CI: 0,65; 0,85);
- niższym o 30% ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca – HR=0,70 (95% CI: 0,59; 0,83);
- niższym o 18% ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych – HR=0,82 (95% CI: 0,69; 0,98);
- niższym o 17% ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – HR=0,83 (95% CI: 0,71; 0,97);

- niższym o 25% ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych – HR 0,75 (95% CI 0,65; 0,85).

W badaniu przeprowadzono analizę wpływu dapagliflozyny na pierwszorzędowy punkt końcowy w podziale na predefiniowane podgrupy. Zgodnie z jej wynikami efekt terapii był dla większości podgrup podobny do populacji ogólnej, w tym u pacjentów bez cukrzycy na początku badania, chociaż wydaje się, że pacjenci w III lub IV klasie czynnościowej NYHA odnosili mniejsze korzyści niż pacjenci w klasie II. Duże rozbieżności w spójności wyników dotyczą również regionu geograficznego, z przeprowadzonych analiz wynika, że w regionie europejskim korzyść dla dapagliflozyny jest najniższa, a wynik nieistotny statystycznie, z kolei dla regionu południowej ameryki oraz azjatyckiego korzyść jest istotna statystycznie oraz efekt skuteczności jest większy. Ponadto znaczenie wydają się mieć również: płeć, objętość frakcji wyrzutowej, przebyta hospitalizacja z powodu niewydolności serca oraz obecność migotania lub trzepotania przedsionków w zapisie EKG.

Zgodnie z oceną jakości życia pacjenci leczeni dapagliflozyną wykazywali istotną statystycznie poprawę średnich wartości KCCQ-TSS, CSS i OSS po 4 miesiącach (odpowiednio 1,9, 1,8 i 1,7 punktu więcej niż placebo). Te różnice między dapagliflozyną i placebo były z czasem zwiększane, przy czym odpowiadające średnie różnice po 8 miesiącach były o 2,8, 2,5 i 2,3 punktu większe na korzyść dapagliflozyny w porównaniu z placebo.

Badania wtórne

Aimo 2020

Zgodnie z wynikami metaanalizy wszystkie dostępne terapie zapewniły korzyści w zakresie przeżycia u pacjentów z HFrEF. SGLT2i wykazały największą względną redukcję częstości występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV) lub pierwsza hospitalizacja z powodu HF) w porównaniu ze standardową terapią (HR 0,74, 95% CI 0,67; 0,81; interpretacja: zastosowanie inhibitorów SGLT2 wiązało się z istotnie statystycznie zmniejszeniem o około 26% ryzyka wystąpienia zgonu lub hospitalizacji w porównaniu ze stosowaniem terapii standardowej). Analiza poszczególnych punktów końcowych wykazała również wyższość w zakresie redukcji ryzyka zgonu HR 0,84 [0,74; 0,95] oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca HR 0,69 [0,62; 0,77] kierunku interpretacji zgodny z wynikami dla złożonego punktu końcowego.

Porównanie pośrednie wskazuje, iż dapagliflozyna nie jest związana z istotnie mniejszym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu HF lub samej śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z sakubitrylem/walsartanem lub wericyguatem. Ryzyko hospitalizacji z powodu HF nie różni się istotnie między pacjentami leczonymi dapagliflozyną lub sakubitrylem/walsartanem, podczas gdy dapagliflozyna jest lepsza od wericyguatu.

Wykazano generalną przewagę nad standardem terapii, wyznaczone prawdopodobieństwo bycia najlepszym wśród ocenianych terapii (SUCRA) dla dapagliflozyny wynosiło:

- 96% – w zakresie złożonego punktu końcowego;
- 100% – w zakresie bezwzględnej redukcji ryzyka;
- 84% – w zakresie zgonu z powodów sercowo-naczyniowych;
- 97% – w zakresie hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Zheng 2020

Wyniki przeprowadzonej meta-analizy wykazały, że stosowanie dapagliflozyny w porównaniu z placebo związane jest z istotnie statystycznie mniejszym o 28% ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca (RR=0,72 [95%CI: 0,63; 0,82]) oraz istotnie statystycznie mniejszym o 17% ryzykiem zgonu niezależnie od przyczyny (RR=0,83 [94%CI: 0,74; 0,94]).

Wykazano również istotnie statystycznie mniejsze o 14% ryzyko zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (RR=0,86 [95%CI: 0,74; 0,99]) oraz mniejsze o 12% ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych MACE (RR=0,88 [95%CI: 0,78; 0,99]) w grupie chorych stosujących dapagliflozynę w porównaniu z placebo.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami badania DAPA-HF stosowanie dapagliflozyny wiązało się z istotnie statystycznie rzadszym występowaniem:

- ciężkich nerkowych zdarzeń niepożądanych – 1,6% vs 2,7%;
- niewydolności serca – szansa wystąpienia zdarzenia była o 29% niższa, OR=0,71 (95% CI: 0,60; 0,85);
- częstoskurczu komorowego – szansa wystąpienia zdarzenia była o 38% niższa, OR=0,62 (95% CI: 0,40; 0,96);
- ostrego uszkodzenia nerek – szansa wystąpienia zdarzenia była o 50% niższa, OR=0,71 (95% CI: 0,30; 0,96).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie m.in. w zakresie zdarzeń niepożądanych: prowadzących do przerwania leczenia, prowadzących do zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Zheng 2020

W zakresie bezpieczeństwa, metaanaliza trzech badań (w tym badanie DAPA-HF i DEFINE-HF) wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania hipoglikemii, zmniejszenia objętości płynów i zaburzeń czynności nerek.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W komunikacie URPL wskazano, iż 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.

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- w przypadku analizy efektywności praktycznej, nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. oceniających stosowanie dapagliflozyny u chorych z przewlekłą niewydolnością serca w analizowanej populacji chorych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Brak niezależnych badań obserwacyjnych na tym etapie jest naturalną konsekwencją oczekiwania na upowszechnienie terapii po rejestracji leku w danym wskazaniu.
- zgodnie z metodologią włączonego badania klinicznego do analizy skuteczność dapagliflozyny była oceniana jako terapia add-on czyli dodana do standardowej terapii stosowanej przez pacjentów, pacjenci różnili się pod względem składowych terapii niewydolności serca, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej różnice te mogą występować, jednak wnioskowanie na podstawie wyników zbiorczych może w tym przypadku stanowić ograniczenie, w materiałach analitycznych badania nie przedstawiono analiz w podgrupach ze względu na stosowane terapie standardowe;
- populacja włączona do badania może odpowiadać populacji wnioskowanej nie w pełnym zakresie wskazania, z uwagi na fakt, że wniosek dotyczy pacjentów z utrzymującymi się

objawami niewydolności serca pomimo zastosowania terapii opartej na inhibitorze konwertazy angiotensyny lub w przypadku nietolerancji/ przeciwwskazań terapii blokerem receptora angiotensynowego i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów. Analizując charakterystykę wejściową populacji w żadnych z dostępnych materiałów nie zamieszczono informacji dotyczących odsetka stosowanych terapii wieloskładnikowych przez pacjentów włączanych do badania, najbardziej rozpowszechnionymi lekami były beta blokery, co jest zgodne z praktyką, w badaniu włączeni pacjenci stosowali również glikozydy pochodzące z naparstnicy (grupa farmakoterapeutyczna, której wykorzystanie nie jest zgodne z wnioskiem). Ponadto znaczna grupa pacjentów miała zdiagnozowaną cukrzycę zarówno przed przystąpieniem do badania jak i w trakcie kwalifikacji, co związane było z przyjmowaniem leczenia celowanego na obniżenie stężenia glukozy we krwi (biguanidy, sulfonylomocznik, inhibitory DPP-4, gliptyny, insuliny);

- zakładany we wniosku punkt odcięcia do kwalifikacji pacjentów dotyczący stopnia obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca wynosi 40%, z kolei pacjenci włączeni do badania mieli średnio niższą frakcję wyrzutową o około 10 punktów procentowych, takie ograniczenie nie zostało wpisane w ChPL, nie znajduje się również odniesień w wytycznych praktyki klinicznej, które wskazywałyby na taki procent, przez co zapis ten jest dyskusyjny, jak i ekstrapolacja wyników badania przeprowadzonego w gruncie rzeczy na populacji o odmiennej charakterystyce;
- kolejnym punktem wskazania jest określenie klasy niewydolności serca wg NYHA, które ma obejmować pacjentów w klasie od II do IV, jednak zgodnie z charakterystyką badania oraz informacją zamieszczoną w aktualnej wersji ChPL informacje dotyczące pacjentów w IV klasie niewydolności są ograniczone, w badaniu w grupie interwencyjnie pacjenci tacy stanowili 0,8%.

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 155 514 zł (3 x 51 838 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.

Celem analizy ekonomicznej było zbadanie opłacalności objęcia finansowaniem ze środków publicznych w Polsce terapii dapagliflozyną (Forxiga) w porównaniu z leczeniem standardowym

w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na: ACEI (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (MRA). W tym celu przeprowadzono analizę użyteczności kosztów w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent).

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty dapagliflozyny;
- koszty leczenia standardowego;
- koszty współwystępowania cukrzycy;
- koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych i leczenia zdarzeń niepożądanych.

Koszty terapii standardowej (SoC) uznano za nieróżniące.

Oszacowany ICUR wyniósł:

- 14 tys. z perspektywy NFZ;

Uwzględniając powyższe wartości ICUR progowa cena zbytu netto leku wynosi:

- z perspektywy NFZ:
 - 1 149,00 zł dla opakowania 30 tabl.;
 - 536,20 zł dla opakowania tabl;
- z perspektywy wspólnej:
 - 1 144,37 zł dla opakowania 30 tabl.;
 - 534,04 zł dla opakowania tabl.

Przedstawiono analizę deterministyczną oraz probabilistyczną. W analizie deterministycznej uwzględniono takie parametry jak

Ograniczenia

Interpretując powyższe oszacowania należy mieć na względzie, że analiza ta została oparta na wynikach badań przez co ich ograniczenia przekładają się również na analizę ekonomiczną.

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 2019 r., poz. 784 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.

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości dapagliflozyny nad standardowym postępowaniem, dlatego też nie 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.

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.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia decyzji o refundacji dapagliflozyny (Forxiga) we wskazaniu przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca ($LVEF \leq 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów przeprowadzono w 4-letnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika oraz wspólnej (NFZ+pacjent). Wnioskodawca przyjął, że w kolejnych latach do leczenia dapagliflozyną dołączać będzie:

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty dapagliflozyny;
- koszty leczenia standardowego;
- koszty współwystępowania cukrzycy;
- koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych i leczenia zdarzeń niepożądanych.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Forxiga w ramach wnioskowanego wskazania, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej [redacted]

- z perspektywy NFZ:

[redacted]
[redacted]

- z perspektywy wspólnej:

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące aspekty:

- część parametrów wykorzystanych przez wnioskodawcę do oszacowania populacji docelowej może budzić wątpliwości. Odsetek pacjentów skłonnych dopłacić za produkt leczniczy Forxiga, został przyjęty na podstawie badania elastyczności rynkowej przeprowadzonego na grupie lekarzy diabetologów oraz pacjentów chorujących na cukrzycę, co stanowi ograniczenie i wiąże się z niepewnością oszacowań. Zarówno ten parametr jak i pozostałe istotne parametry (dotyczące oszacowania wnioskowanej populacji) nie został przetestowany w ramach analizy wrażliwości;
- określona roczna wielkość dostaw, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, jest niewystarczająca dla obu prezentacji leku.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

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.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono łącznie 6 dokumentów stanowiących rekomendacje krajowe, międzynarodowych i zagranicznych towarzystw naukowych:

- European European Society of Cardiology (ESC) 2016;
- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTOK) 2017;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018a;
- American College of Cardiology/ American Heart Association (ACC/AHA) 2017;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2016;
- The Canadian Cardiovascular Society (CCS) 2017.

Większość odnalezionych wytycznych dotyczących leczenia niewydolności serca (ze szczególnym uwzględnieniem leczenia niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową) zalecane jest stosowanie β -blokerów ACEI lub ARB, w przypadku nietolerancji ACEI, oraz MRA. W przypadku nieskuteczności powyższego leczenia możliwe jest włączenie ARNI zamiast ACEI, dodanie lwabradyny lub terapii resynchronizującej.

Wytyczne ESC 2017 wskazują na możliwość łączenia wymienionych terapii. W przypadku dalszej oporności na zastosowane leczenie, należy rozważyć podanie digoksyny, połączenia hydrałazyny i dwuazotano izosorbidu, mechaniczne wspomaganie lewej komory lub przeszczepienie serca.

Opisane wytyczne kliniczne nie uwzględniają stosowania dapagliflozyny, należy zwrócić uwagę, że data publikacji wytycznych poprzedza publikację wyników badania DAPA-HF.

Odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną NICE 2021 (postępowanie w toku). Wstępnie zalecono stosowanie dapagliflozyny w ramach NHS. Najbardziej prawdopodobne współczynniki ICER dla dapagliflozyny w porównaniu ze wszystkimi odpowiednimi komparatorami mieszczą się w zakresie dopuszczalnym przez NICE. .

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.12.2020 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4500.1309.2020; PLR.4500.1310.2020) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów, 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 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 19/2021 z dnia 15 lutego 2021 roku w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność

serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 19/2021 z dnia 15 lutego 2021 roku w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów
2. Raport nr OT.4330.21.2020. Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów. Analiza weryfikacyjna.