



Rekomendacja nr 18/2022

z dnia 8 marca 2022 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga,
dapagliflozyna, tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl.,
kod GTIN 05909990975884, do stosowania we wskazaniu: leczenie
dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR
<60 ml/min/1,73 m², albuminurią ≥200 mg/g oraz leczonych terapią
opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie
lub z przeciwwskazaniami do tych terapii**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga, dapagliflozyna, tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN 05909990975884, do stosowania we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR <60 ml/min/1,73 m², albuminurią ≥200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii, w ramach [redacted] grupy limitowej [redacted], z poziomem odpłatności dla pacjenta [redacted], w dostępności w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, pod warunkiem [redacted]

Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Forxiga jest aktualnie refundowany w ramach grupy limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny” we wskazaniu obejmującym leczenie cukrzycy typu 2. Wniosek dotyczy [redacted]



Wyniki badania klinicznego z randomizacją (RCT) DAPA-CKD, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z terapią standardową (DAPA) względem placebo dodanym do terapii standardowej (PLC) wskazują na [REDAKTOWANE]: redukcję ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny oraz redukcję ryzyka zgonu w zakresie złożonego punktu końcowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca. Obniżyło się także ryzyko wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek oraz długoterminowej dializoterapii.

Uwzględniono także wyniki analizy ekonomicznej, wg której zastosowanie produktu leczniczego Forxiga w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego jest [REDAKTOWANE] od stosowania samego leczenia standardowego. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł [REDAKTOWANE] a z perspektywy wspólnej [REDAKTOWANE].

Niepewność budzi oszacowanie przedstawione w analizie wpływu na budżet, które wskazuje, że objęcie refundacją produktu Forxiga związane będzie ze zwiększeniem wydatków z perspektywy płatnika publicznego [REDAKTOWANE] w kolejnych latach refundacji [REDAKTOWANE]. Z kolei z perspektywy wspólnej w kolejnych latach refundacji wydatki zwiększą się [REDAKTOWANE].

[REDAKTOWANE]. Analiza wrażliwości wskazała, że największy wpływ na wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej miało przyjęcie scenariusza dotyczącego zwiększenia rozpatrywanej liczebności populacji docelowej. Biorąc pod uwagę dane NFZ i oszacowania własne ekspertów, liczebność populacji i związane z nią wydatki płatnika publicznego mogą być wyższe niż oszacowane w analizach wnioskodawcy. Z tego względu jest zasadne zabezpieczenie budżetu płatnika publicznego przed kosztami wyższymi niż prognozowane.

Pod uwagę wzięto również rekomendacje kliniczne i refundacyjne, które wskazują na korzyści ze stosowania leczenia.

Mając na uwadze powyższe, Prezes Agencji uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne, jednak z uwagi na niepewność dotyczącą oszacowanej liczebności populacji docelowej za konieczne uważa wprowadzenie mechanizmu, który zabezpieczy płatnika publicznego przed wydatkami wykraczającymi poza wartości przedstawione w analizach.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Forxiga, dapagliflozyna, tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN 05909990975884, proponowana cena zbytu netto [REDAKTOWANE].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta [REDAKTOWANE], produkt dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, finansowany w ramach [REDAKTOWANE] grupy limitowej [REDAKTOWANE]. [REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

Przewlekła choroba nerek (PChN) (przewlekła niewydolność nerek, ICD-10: N18) zgodnie z definicją KDIGO (ang. *Kidney Disease Improving Global Outcome*) to utrzymujące się >3 miesiące nieprawidłowości strukturalne lub czynnościowe nerek niosące konsekwencje dla zdrowia pacjenta w zakresie zarówno jakości życia (w tym także trwałej i okresowej niezdolności do pracy z powodu PChN), jak i ryzyka przedwczesnego zgonu (Forum Zaburzeń Metabolicznych 2011). PChN jest klasyfikowane głównie na podstawie przyczyny, kategorii GFR (przesączanie kłębuszkowe, G1-G5) oraz albuminurii (wskaźnik zwiększonej przepuszczalności bariery, A1-A3). Kategoria G5 to schyłkowa niewydolność nerek (SNN) lub mocznica. Zgodnie z kryteriami rozpoznania przewlekłej choroby nerek (KDIGO 2012), rozpoznanie obejmuje pacjentów z kategorią GFR od G3a do G5 (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) oraz przewlekłą albuminurią w kategorii A2 i A3 (ACR ≥30 mg/g).

Początkowo, w stadiach G1-G2, choroba może nie dawać żadnych objawów klinicznych lub wiązać się z występowaniem objawów niecharakterystycznych, np. nadciśnieniem tętniczym. Wraz ze zmniejszeniem się GFR pojawiają się objawy, które zależne są od stopnia zaawansowania choroby. U pacjentów może wystąpić osłabienie, męczliwość, hipotermia, objawy skórne (bładość, suchość, świąd, wybroczyny), zaburzenia układu krążenia, układu pokarmowego, układu nerwowego i mięśni, a także zaburzenia hormonalne, metaboliczne, morfologii krwi i odporności. W kategorii G3, gdy GFR znajduje się w zakresie od 30 do 59 ml/min/1,73 m², dochodzi do wystąpienia wielomoczu, nykturii i zwiększonego pragnienia. U ponad połowy chorych występuje nadciśnienie tętnicze. U pacjentów dochodzi do wzrostu poziomu mocznika, kreatyniny i kwasu moczowego we krwi, a jednocześnie występuje u nich anemia, wpływająca na osłabienie, zmniejszenie wydolności fizycznej i męczliwości. W tym stadium choroby u pacjentów może występować utrata łaknienia i nudności. W przypadku zaawansowania choroby w kategorii G4 (GFR 15-29 ml/min/1,73 m²) powyższe objawy, zwłaszcza objawy ze strony układu pokarmowego, ulegają nasileniu.

Roczna zapadalność na PChN wynosi około 15 na 100 tys. osób. W USA PChN występuje u około 11% osób dorosłych (ok. 30% stanowią pacjenci powyżej 65 r.ż.), a „przewlekła niewydolność nerek” (termin obecnie nie jest stosowany, a historycznie odnosił się do stopnia zaawansowania G3-G4) – u około 8%. Ekstrapolowana chorobowość w Polsce wynosi 4-5 mln, z czego 1,5-2 mln w kategorii G3.

Na ogół GFR ulega zmniejszeniu o ok. 1-2 ml/min/1,73 m² rocznie. U chorych na cukrzycę postęp choroby może następować szybciej, do 12 ml/min/1,73 m² rocznie.

Chorzy na PChN najczęściej umierają z powodów sercowo-naczyniowych i zakażeń. Spośród chorych leczonych nerkozastępczo rocznie umiera 10-15% osób.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z treścią złożonego wniosku dapagliflozyna ma być stosowana jako terapia dodana do dotychczas stosowanego leczenia. Obecnie brak jest ukierunkowanej na niewydolność nerek alternatywnej technologii medycznej, rozumianej jako aktywne leczenie. Za komparator odpowiedni dla analizowanego wskazania uznano kontynuację dotychczasowej terapii standardowej, w ramach której wykorzystywane mogą być m.in. leki z grupy ACEI (inhibitory konwertazy angiotensyny), ARB (antagonisty receptora angiotensyny) i statyny.

Wnioskodawca jako komparator wskazał dodanie placebo do terapii standardowej. Wybór komparatora nie budzi zastrzeżeń.

Opis wnioskowanego świadczenia

Dapagliflozyna to inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2). Należy do grupy leków stosowanych w cukrzycy.

Produkt leczniczy Forxiga został zarejestrowany m.in. do stosowania u osób dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek. Dodatkowo w ChPL podano: „Ze względu na ograniczone doświadczenie

nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR <25 ml/min”. Wskazanie wnioskowane jest węższe i zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Produkt leczniczy Forxiga jest aktualnie refundowany w ramach grupy limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny” we wskazaniu obejmującym leczenie cukrzycy typu 2.

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.

W analizie klinicznej przedstawiono badanie kliniczne z randomizacją (RCT) DAPA-CKD, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z terapią standardową (DAPA) w porównaniu z placebo dodanym do terapii standardowej (PLC) w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m² i ACR 200-5000 mg/g, z cukrzycą typu 2 lub bez. Chorzy musieli być leczeni stabilną i maksymalną tolerowaną dawką ACEI lub ARB co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania, jeśli nie było do takiego leczenia przeciwwskazań. Populacja z badania DAPA-CKD obejmuje szerszą populację niż populacja wnioskowana zarówno w przypadku eGFR jak i ACR. Do badania włączano pacjentów z eGFR >60 ml/min/1,73 m², niemniej wnioskodawca przedłożył wyniki nieopublikowanej analizy podgrupy pacjentów z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73 m² (n_{DAPA} = [redacted]; n_{PLC} = [redacted]). Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza nie uwzględnia wartości ACR, przez co wyniki dla subpopulacji nie odpowiadają całkowicie populacji wnioskowanej.

W badaniu DAPA-CKD do pomiaru jakości życia wykorzystano kwestionariusze KDQoL (ang. *The Kidney Disease Quality of Life*) oraz EQ-5D-5L. W obu narzędziach uzyskanie wyższego wyniku interpretowane jest jako lepsza jakość życia.

Jako istotne kliniczne punkty końcowe eksperci ankietowani przez Agencję wskazali zmniejszenie śmiertelności (w tym śmiertelności sercowo-naczyniowej), wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek GFR <15 ml/min (tj. wystąpienie konieczności rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego), zmniejszenie liczby pacjentów wymagających terapii nerkozastępczej oraz spowolnienie progresji PChN (zwolnienie spadku eGFR) i redukcję białkomoczu. Dodatkowo w wytycznych EMA (ang. *European Medicines Agency*) dotyczących oceny efektywności interwencji stosowanych w celu zapobiegania/spowolnienia progresji przewlekłej niewydolności nerek z 2016, wskazano, że w badaniach klinicznych w celu oceny funkcji nerek najczęściej dokonuje się pomiaru parametrów ściśle związanych z zapobieganiem/spowolnieniem progresji choroby, tj. współczynnika filtracji kłębuszkowej eGFR, białka w moczu.

Skuteczność

W badaniu DAPA-CKD nie oceniono przeżycia całkowitego (OS), natomiast przedstawiono wyniki dla ryzyka zgonu. Analiza wyników subpopulacji pacjentów z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73 m² dla porównania ramienia DAPA względem ramienia PLC w czasie obserwacji 2,4 roku (mediana) wskazała na [redacted] redukcję ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny o [redacted] (HR [redacted]; 95%CI: [redacted]; p [redacted]) oraz [redacted] redukcję ryzyka zgonu w zakresie złożonego punktu końcowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności

serca o [redacted] (HR [redacted]; 95%CI: [redacted]; p [redacted]). [redacted] w zakresie zgonu z przyczyn nerkowych i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Zgon z powodu niewydolności serca oraz zgon z innych przyczyn niż sercowo-naczyniowe nie były oceniane w analizowanej subpopulacji, zaś w populacji ogólnej badania obliczony hazard względny to odpowiednio HR 0,27 (95%CI: 0,08; 0,98; p < 0,05) oraz HR 0,54 (95%CI: 0,36; 0,82; p < 0,05).

W ramach oceny skuteczności DAPA vs PLC dotyczącej schyłkowej niewydolności nerek w analizowanej subpopulacji przedstawiono wyniki dla ryzyka wystąpienia: schyłkowej niewydolności nerek (spadek o [redacted]; HR [redacted]; 95%CI: [redacted]; p [redacted]), eGFR <15 ml/min/1,73 m² (spadek o [redacted]; HR [redacted]; 95%CI: [redacted]; p [redacted]) oraz długoterminowej dializoterapii (spadek o [redacted]; HR [redacted]; 95%CI: [redacted]; p [redacted]). W analizowanej subpopulacji dla punktu końcowego przeszczep nerki [redacted] pomiędzy DAPA a PLC. W populacji ogólnej badania dla punktu końcowego „przeszczep nerki” nie uzyskano różnic istotnych statystycznie pomiędzy DAPA a PLC.

Spowolnienie progresji choroby zostało przedstawione z wykorzystaniem pomiaru eGFR. W analizowanej subpopulacji, w ramieniu DAPA względem PLC, zaobserwowano spadek ryzyka wystąpienia co najmniej 50% redukcji eGFR (spadek o [redacted]; HR [redacted]; 95%CI: [redacted]; p [redacted]).

W zakresie oceny wpływu terapii na jakość życia zaobserwowano [redacted] w wynikach kwestionariusza KDQoL pomiędzy DAPA i PLC w porównaniu do wartości wyjściowych (ocena po 12, 24 i 36 miesiącach). [redacted], przy czym za zmiany istotne kliniczne uznawano wzrost o co najmniej 3 punkty względem wartości początkowych w KDQoL. W analizie podskal KDQoL [redacted]. W pomiarze zmiany jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L dla porównania DAPA vs PLC po 36 miesiącach uzyskany wynik [redacted].

Bezpieczeństwo

W subpopulacji pacjentów z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73 m² raportowano [redacted]

W populacji ogólnej badania DAPA-CKD w okresie obserwacji wynoszącym 2,4 roku (mediana) w ramieniu DAPA 13% pacjentów przerwało leczenie, głównie z powodu decyzji pacjenta (7%) oraz z powodu zdarzeń niepożądanych (5%). Z kolei w ramieniu PLC leczenie przerwało 14% pacjentów, a głównymi powodami była decyzja pacjenta (7%) oraz zdarzenia niepożądane (6%). Różnice pomiędzy ramionami badania nie były istotne statystycznie.

Zastosowanie DAPA w porównaniu z PLC było związane z istotnie statystycznie mniejszą szansą wystąpienia: poważnych zdarzeń niepożądanych (OR 0,81; 95%CI: 0,72; 0,93; p = 0,02), zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu (OR 0,65; 95%CI: 0,50; 0,84; p = 0,0008), zaburzeń metabolizmu i odżywiania (OR 0,58; 95%CI: 0,40; 0,82; p = 0,002), zaburzeń serca (OR 0,65; 95%CI: 0,52; 0,81; p = 0,0001), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (OR 0,09; 95%CI: 0,04; 0,21; p < 0,00001), zapalenia płuc (OR 0,62; 95%CI: 0,42; 0,91; p = 0,01). Zastosowanie DAPA w porównaniu z PLC było związane z istotnie statystycznie wyższą szansą wystąpienia: zdarzeń niepożądanych mających związek z leczeniem (OR 1,27; 95%CI: 1,06; 1,54; p = 0,01), zmniejszonej objętości osocza (OR 1,44; 95%CI: 1,09; 1,90; p = 0,01). Nie odnotowano IS różnic w zakresie pozostałych ocenianych punktów końcowych.

Dodatkowe informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki analizy skuteczności badań włączonych do analizy dodatkowej

Zgodnie z wynikami badań DELIGHT, DERIVE oraz DIAMOND zastosowanie dapagliflozyny w czasie okresu obserwacji 24 tyg. (DELIGHT, DERIVE) i 6 tyg. (DIAMOND) wiązało się z istotną statystycznie większą redukcją eGFR w porównaniu z ramieniem placebo (odpowiednio dla badania: MD=-2,35 ml/min/1,73 m² (95% CI: -4,16; -0,53), MD= -2,49 ml/min/1,73 m² (95% CI:-4,96; -0,02) oraz MD=-6,6 ml/min/1,73 m² (95% CI:-9,0; -4,2). W AKL wnioskodawca wskazał, że zgodnie z wnioskami autorów badania DIAMOND 6-tygodniowe leczenie dapagliflozyną wywołało ostry i odwracalny spadek GFR. Trwają długoterminowe badania kliniczne mające na celu ustalenie, czy inhibitory SGLT-2 mogą bezpiecznie zmniejszyć częstość występowania poważnych objawów klinicznych dotyczących nerek u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z cukrzycą i bez cukrzycy.

Na podstawie wyników badania DELIGHT, zastosowanie dapagliflozyny w okresie obserwacji 24 tygodni wiązało się z istotnie statystycznie większą redukcją ACR w porównaniu z ramieniem placebo (MD=-21,0% (95% CI: -34,1; 5,2)), z kolei w badaniach DERIVE i DIAMOND nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania w zakresie zmiany ACR. W badaniu DERIVE w czasie okresu obserwacji 24 tygodni zastosowanie DAPA wiązało się z istotną statystycznie większą redukcją HbA1c oraz SBP o odpowiednio: MD=-0,34% (95%CI: -0,53; -0,15)), MD=-3,1 mmHg (95%CI: 6,3; 0,0), natomiast w badaniach DELIGHT i DIAMOND nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ww. punktów końcowych pomiędzy ramionami badania.

Wyniki analizy bezpieczeństwa pochodzące z badań włączonych do analizy dodatkowej

W badaniu DELIGHT oraz DERIVE zdarzenia niepożądane ogółem występowały rzadziej w grupie DAPA w porównaniu z PLC (odpowiednio 54% vs 55% oraz 41,9% vs 47,8%), natomiast w badaniu DIAMOND, zdarzenia niepożądane występowały częściej w ramieniu DAPA niż w ramieniu PLC (32% vs 25%).

Poważne zdarzenia niepożądane występowały rzadziej w ramieniu DAPA vs PLC w badaniach DELIGHT i DERIVE (odpowiednio dla badań: 8% vs 11%, 5,6% vs 8,7%), natomiast w badaniu DIAMOND zdarzenia te występowały z jednakową częstością w obu ramionach badania (2% vs 2%). Spośród 3 badań zgon odnotowano jedynie w badaniu DELIGHT w ramieniu DAPA (1% vs 0%). Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym raportowanym w badaniach były małe epizody hipoglikemii odnotowywane w badaniu DELIGHT (DAPA vs PLC: 24% vs 20%).

EMA, FDA, URPL

Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono informacji o bezpieczeństwie, których nie zawarto w ChPL Forxiga.

Ograniczenia

Badanie DAPA-CKD zostało przeprowadzone w populacji szerszej niż wnioskowana (pacjenci z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m²), a dane dla subpopulacji pacjentów z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73 m² pochodzą z analizy *post-hoc*. W analizie *post-hoc* kryteria w zakresie ACR nie zostały spełnione. Wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Dane dla subpopulacji pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73 m² stanowią dane niepublikowane, tym samym doniesienia te nie podlegały recenzji naukowej (ang. *peer-review*), a ich weryfikacja jest istotnie utrudniona.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

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 166 758 zł ($3 \times 55\,586$ 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.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA, ang. *cost-utility analysis*), w ramach której stosowanie produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna; DAPA) jako terapii dodanej do standardowego leczenia (stosowanie leków z grupy ACEI, ARB oraz statyn) odniesiono do stosowania placebo (PLC) wraz ze standardowym leczeniem. W modelu uwzględniono charakterystykę początkową pacjentów z subpopulacji z badania DAPA-CKD, obejmującej chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m². Skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w modelu przyjęto na podstawie badania klinicznego DAPA-CKD.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie produktu leczniczego Forxiga w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego jest [redacted]. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł [redacted], a z perspektywy wspólnej [redacted]. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (166 758 PLN/QALY).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, cena 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 [redacted]. Oszacowana wartość progowa jest [redacted].

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną.

W analizie jednokierunkowej największy wpływ na wzrost ICUR z perspektywy wspólnej miało [redacted] przyjęcie 10-letniego horyzontu czasowego (wzrost o 68% względem analizy podstawowej), z kolei największy wpływ na spadek wydatków z perspektywy wspólnej miało wykorzystanie krzywej przeżycia Gamma dla danych z badania DAPA CKD zamiast krzywej Gomperta (spadek o 71% względem analizy podstawowej). [redacted] największy wpływ na wzrost ICUR miało przyjęcie stóp dyskontowych na poziomie 0% dla kosztów

i efektów (zmiana o 24% względem analizy podstawowej), natomiast największy wpływ na spadek ICUR miało zastosowanie funkcji przeżycia Gamma, gdzie otrzymana wartość ICUR wskazywała, że lek dominuje nad komparatorem, generując oszczędności (spadek o 250% względem analizy podstawowej). Zastosowanie funkcji Gamma prowadzi to do zmiany wnioskowania z analizy. Z perspektywy płatnika publicznego największy wpływ na wzrost wartości ICUR miało przyjęcie stóp dyskontowych na poziomie 0% dla kosztów i efektów

Jednocześnie największy wpływ na spadek ICUR miało zastosowanie funkcji przeżycia Gamma

Wszystkie wyniki znajdują się poniżej progu opłacalności.

Wyniki analizy probabilistycznej wskazują, iż prawdopodobieństwo, że dapagliflozyna jest efektywna kosztowo przy ustawowej wysokości progu opłacalności (166 758 PLN/QALY) w porównaniu z placebo wyniosło 100,0% w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej

Ograniczenia

Charakterystykę chorych oraz parametry skuteczności i bezpieczeństwa uwzględnione w modelu opisano na podstawie danych nieopublikowanych dostarczonych przez wnioskodawcę, co uniemożliwia weryfikację poprawności tych danych.

Ograniczenia wskazane w analizie klinicznej mają również zastosowanie w niniejszej analizie, gdyż w dużej mierze została ona oparta na jej wynikach.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

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 2021 r. poz. 523, 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 związku z brakiem refundowanego komparatora nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w czteroletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + świadczeniobiorca). W ramach analizy rozważono dwa scenariusze – istniejący oraz nowy. W scenariuszu istniejącym przyjęto brak refundacji dapagliflozyny w populacji dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek – chorzy leczeni są dotychczasową terapią (stosowanie leków z grupy ACEI, ARB i statyn). W scenariuszu nowym założono refundację dapagliflozyny w docelowej populacji chorych – chorzy poza dotychczasową terapią otrzymują także dapagliflozynę.

Liczebność populacji pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym oszacowano na: rok I [redacted] (min. [redacted]; maks. [redacted]), rok II [redacted] (min. [redacted]; maks. [redacted]), rok III [redacted] (min. [redacted]; maks. [redacted]) oraz rok IV [redacted] (min. [redacted]; maks. [redacted]).

Średni koszt rocznego leczenia standardowego oszacowano na 152,59 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz na 235,35 PLN z perspektywy wspólnej. Dodatkowy koszt związany ze stosowaniem produktu leczniczego Forxiga wynosi [redacted] z perspektywy płatnika publicznego oraz [redacted] z perspektywy wspólnej [redacted].

Objęcie refundacją produktu Forxiga związane będzie ze zwiększeniem wydatków z perspektywy płatnika publicznego [redacted]

[redacted]. Z kolei z perspektywy wspólnej w kolejnych latach refundacji wydatki zwiększą się [redacted].

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania przy przyjęciu alternatywnych założeń dla wybranych parametrów. Wariantem z największym wpływem na wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej jest przyjęcie maksymalnego scenariusza populacji docelowej.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy są założenia dotyczące liczebności populacji. Biorąc pod uwagę dane NFZ i oszacowania własne ekspertów, liczebność populacji i związane z nią wydatki płatnika publicznego mogą być wyższe niż oszacowane w analizach wnioskodawcy.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

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.

Proponowany przez wnioskodawcę mechanizm polega na wygenerowaniu oszczędności poprzez wprowadzenie do refundacji pierwszego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu w związku z wygaśnięciem ochrony patentowej leku oryginalnego i/lub aktualną rejestracją odpowiedników w EMA (tj. produkty generyczne).

Na podstawie danych Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) wnioskodawca oszacował, że łączne koszty refundacji cetuksymabu, paliwizumabu, tocilizumabu, dazatynibu, omalizumabu i ekulizumabu w ciągu ostatnich 12 miesięcy wyniosły [REDAKTOWANE], natomiast szacowane koszty refundacji po redukcji cen wyniosą [REDAKTOWANE].

Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy zaproponowane rozwiązanie uwolni środki w wysokości ok. [REDAKTOWANE] w każdym kolejnym roku analizy. Zaproponowany mechanizm uwolnienia środków wystarczy na pokrycie wydatków związanych z objęciem refundacją produktu Forxiga.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono jedną rekomendację kliniczną, która odnosiła się do możliwości stosowania SGLT-2 u pacjentów z PChN bez względu na współistnienie cukrzycy (UKKA 2021). Pozostałe organizacje wskazują na zastosowanie SGLT-2 u pacjentów z PChN i współistniejącą cukrzycą (NICE 2021, KDIGO 2012/2020, Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek 2020, AHA 2020, ERA/EDTA 2019).

Wytyczne UKKA 2021 wskazały na możliwość stosowania inhibitorów SGLT-2 w populacji pacjentów z chorobą nerek ($eGFR \geq 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), zarówno z, jak i bez towarzyszącej cukrzycy typu 2. Leki z tej grupy rekomendowane są u pacjentów z $UAC \geq 25 \text{ mg/mmol}$, przy czym powinny być stosowane w skojarzeniu z pojedynczym lekiem blokującym układ renina-angiotensyna-aldosteron, jeśli nie ma do nich przeciwwskazań. Leczenie inhibitorami SGLT-2 powinno być kontynuowane do momentu rozpoczęcia dializoterapii lub przeszczepu nerki.

W wytycznych NICE 2021, dotyczących wskazania węższego niż wnioskowane, tj. pacjentów z PChN i współistniejącą cukrzycą typu 2, podano, iż u pacjentów przyjmujących ARB lub ACEI należy rozważyć dodanie do terapii inhibitorów SGLT-2, jeśli ACR znajduje się w przedziale 3-30 mg/mmol i spełnione są kryteria dopuszczenia do obrotu (w tym odpowiedni próg eGFR). Natomiast jeśli ACR przekracza 30 mg/mmol należy zaproponować terapię SGLT-2. Również najnowsze wytyczne KDIGO 2020 dotyczące leczenia cukrzycy u chorych z PChN rekomendują zastosowanie u pacjentów z $eGFR \geq \text{ml/min/1,73 m}^2$ inhibitorów SGLT-2. Polska Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, wytyczne AHA 2020 i ERA/EDTA 2019 również zalecają u chorych z cukrzycą i PChN zastosowanie inhibitorów SGLT-2. W wytycznych nie wskazano na konieczność jednoczesowego stosowania u pacjentów leków blokujących układ renina-angiotensyna. W rekomendacjach ERA/EDTA 2019 i AHA 2020 podkreślono nefro- i kardioprotekcyjne działanie leków z analizowanej grupy.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 opublikowaną rekomendację refundacyjną dla produktu Forxiga we wskazaniu obejmującym przewlekłą chorobę nerek – HAS 2021. Rekomendacja była pozytywna dla populacji zbliżonej do obecnie wnioskowanej, tj. obejmującej dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w połączeniu z leczeniem standardowym, u których GFR wynosi od 25 do 75 ml/min/1,73 m^2 i stosunek albumina/kreatynina (ACR) mieści się w zakresie od 200 do 5000 mg/g, którzy są leczeni przez co najmniej 4 tygodnie inhibitorami ACE lub antagonistą ARB w maksymalnej tolerowanej dawce. W uzasadnieniu wymieniono argumenty dotyczące skuteczności klinicznej i znanego profilu bezpieczeństwa, a także wskazano na umiarkowaną korzyść ze stosowania leczenia.

Odnaleziono także projekt rekomendacji NICE, której publikacja planowana jest na 9 marca 2022 r. W dokumencie zawężono populację, która mogłaby stosować dapagliflozynę do osób z przewlekłą chorobą nerek jedynie w przypadku gdy: stanowi terapię dodaną do zoptymalizowanej terapii standardowej, obejmującej najwyższe tolerowane dawki ACE lub ARB, chyba że powyższe produkty są przeciwwskazane i jest stosowana u pacjentów z eGFR na poziomie od 25 do 75 ml/min/1,73 m² na początku leczenia, u których występuje cukrzyca typu 2 lub współczynnik albuminy do kreatyniny (uACR) $\geq 22,6$ mg/mmol. W uzasadnieniu przytoczono wyniki dotyczące skuteczności i wskazano, iż dla grup, dla których dostępne są wystarczające dowody naukowe, oszacowania użyteczności kosztów znajdują się w zakresie uznanym przez NICE za akceptowalny do stosowania w ramach NHS.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt Forxiga w analizowanym wskazaniu [redacted]. We wniosku refundacyjnym wskazano, iż poziom refundacji produktu leczniczego, w tym w innych wskazaniach, w analizowanych krajach [redacted]

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17 grudnia 2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma PLR.4500.3757.2021.2.ELA), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego Forxiga, dapagliflozyna, tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN 05909990975884, we wskazaniu do stosowania w leczenie dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR < 60 ml/min/1,73m², albuminurią ≥ 200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii, 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 2021 r. poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 18/2022 z dnia 7 marca 2022 roku w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR < 60 ml/min/1,73m², albuminurią ≥ 200 mg/g oraz leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 18/2022 z dnia 7 marca 2022 roku w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR < 60 ml/min/1,73m², albuminurią ≥ 200 mg/g oraz leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.
2. Raport nr OT.4230.22.2021 pn. „Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: Dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR < 60 ml/min/1,73m², albuminurią ≥ 200 mg/g oraz leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii. Analiza weryfikacyjna” z 22 lutego 2022 r.