



## Rekomendacja nr 52/2023

z dnia 17 maja 2023 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga,  
dapagliflozyna, we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną  
przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,  
z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-  
i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych  
terapii**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Forxiga (dapagliflozinum), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05909990975884;
- Forxiga (dapagliflozinum), tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909990975860;

do stosowania we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii, w ramach istniejącej grupy limitowej 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe flozyny, z poziomem odpłatności dla pacjenta 30%, dostępnych w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, pod warunkiem

### Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Forxiga jest aktualnie refundowany w ramach grupy limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny”. Wniosek dotyczy rozszerzenia względem aktualnego nefrologicznego wskazania refundacyjnego dla dostępnej prezentacji doustnej leku, a także objęcia refundacją kolejnej prezentacji dapagliflozyny (tj. tabl. powl., 10 mg, 28 tabl.).

Ekstrapolacja efektów leczenia dapagliflozyną w porównaniu do placebo uzyskanych w badaniu DAPA-CKD wskazuje na istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (trwała  $\geq 50\%$  redukcja eGFR, ESKD lub zgon z przyczyn CV lub nerkowych) oraz trwałej  $\geq 50\%$  redukcji eGFR u chorych z wyjściowym UACR <200 mg/g

(15 mg/g i 30 mg/g). W przypadku punktu końcowego schyłkowa niewydolność nerek (ESKD) nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej przy niższych poziomach UACR, tj. 15 mg/g i 30 mg/g.

Niepewność efektu klinicznego dodatkowo pogłębia fakt, że analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami związanymi z brakiem danych o wysokiej jakości dla subpopulacji pacjentów z niskim ACR (30-199 mg/g) bez współistniejącej cukrzycy, której dotyczy wniosek o rozszerzenie wskazania.

Przedstawiono analiza kosztów użyteczności wykazała, że zastosowanie produktu leczniczego Forxiga w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego jest [REDAKTOWANE]

Niepewność budzi oszacowanie przedstawione w analizie wpływu na budżet, które wskazuje, że objęcie refundacją produktu Forxiga związane będzie ze [REDAKTOWANE] wydatków z perspektywy płatnika publicznego [REDAKTOWANE]. Na niepewność oszacowań wpływa niska szacowana wielkość populacji docelowej. Z tego względu zasadne jest [REDAKTOWANE], który aktualnie obowiązuje dla leku Forxiga.

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 [REDAKTOWANE]

Pod rozważę poddać także warto sugestię Rady Przejrzystości dotyczącą ograniczenia refundacji w populacji chorych ze wskaźnikiem ACR w zakresie od 30 do 199 mg/g jedynie w subpopulacji chorych z cukrzycą typu 2.

Wg opinii ekspertów mogą wystąpić potencjalne trudności w realizacji na poziomie POZ badania wskaźnika ACR. Z drugiej jednak strony zaproponowane kryteria refundacyjne wskazują na potencjalnie znaczny wzrost wydatków z budżetu płatnika.

Jednocześnie sugeruje się ujednoczenie CZN za DDD niezależnie od wielkości opakowania.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Forxiga (dapagliflozinum), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05909990975884: [REDAKTOWANE]
- Forxiga (dapagliflozinum), tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909990975860: [REDAKTOWANE]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta 30%, produkt dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny. [REDAKTOWANE]

## Problem zdrowotny

Przewlekła choroba nerek (PChN) 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 ( $eGFR^1 < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) oraz przewlekłą albuminurią w kategorii A2 i A3 ( $ACR \geq 30 \text{ mg/g}$ ).

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

Rokowanie zależy od stadium PChN, wielkości albuminurii, postępu choroby podstawowej, występowania czynników przyspieszających postęp choroby oraz wdrożonego postępowania leczniczego.

Najczęściej chorzy umierają z powodów sercowo-naczyniowych i zakażeń. Spośród chorych leczonych nerkozastępczo rocznie umiera 10-15% osób.

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

Wg danych NFZ w 2021 r. łącznie zidentyfikowano 314 165 pacjentów leczonych z powodu przewlekłej niewydolności nerek.

## Alternatywna technologia medyczna

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.

Eksperti wskazują, że obecnie u pacjentów stosowane są inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, blokery receptora angiotensyny, a także dieta, styl życia, leczenie powikłań PChN, leczenie nadciśnienia, leczenie cukrzycy, leczenie hiperlipidemii oraz utrzymanie należytej masy ciała.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2023 poz. 69), dapagliflozyna refundowana jest ze środków publicznych w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z  $HbA1c \geq 7,5\%$  oraz 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; u pacjentów z przewlekłą niewydolnością 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/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów oraz pacjentów z przewlekłą chorobą nerek u dorosłych

<sup>1</sup> eGFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*)

pacjentów z eGFR <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, albuminurią ≥200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

W analizowanym wskazaniu refundacją objęte są produkty stosowane w PChN, jako leki mające na celu spowolnienie progresji. Wśród nich są leki przeciwcukrzycowe, leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego i hipercholesterolemii w ramach grup limitowych: 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny; 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny; 45.0, Antagoniści angiotensyny II; 46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA.

Wnioskodawca jako komparator wskazał dodanie placebo do terapii standardowej. Wybór uznaje się za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Forxiga jest wskazana do stosowania w leczeniu cukrzycy typu 2, niewydolności serca oraz przewlekłej choroby nerek.

Wnioskowane wskazanie stanowi rozszerzenie o pacjentów ze wskaźnikiem ACR w przedziale 30-199 mg/g (białkomocz) względem aktualnego nefrologicznego wskazania refundacyjnego dla dostępnej prezentacji doustnej leku (tj. tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.) [redacted] dla pacjenta obowiązujących w ramach istniejącej grupy limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe flozyny”. Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują także włączenie kolejnej prezentacji dapagliflozyny (tj. tabl. powł., 10 mg, 28 tabl.) do istniejącej grupy limitowej 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe flozyny.

Populacja wnioskowana to dorośli pacjenci ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, albuminurią lub białkomoczem, leczonych terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

### **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 oceny skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny (DAPA) włączono badanie kliniczne z randomizacją (RCT) DAPA-CKD, w którym porównywano stosowanie dapagliflozyny (Forxiga) z placebo u dorosłych pacjentów z PChN, współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR) ≥200 i ≤5000 mg/g, leczonych terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii. Do badania włączono [redacted] pacjentów do grupy DAPA oraz [redacted] do grupy PLC. Populacja z badania DAPA-CKD obejmuje szerszą populację niż populacja wnioskowana (do badania włączano pacjentów z eGFR >60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), niemniej wnioskodawca przedłożył wyniki nieopublikowanej analizy podgrupy pacjentów z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Mediana okresu obserwacji wynosiła 2,4 lata.

Jakość badania oceniono na 5 pkt wg skali Jadad. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration zostało ocenione na niskie w domenach: metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów, niekompletne dane, inne oraz na niejasne w domenie selektywne raportowanie.

Dodatkowo do analizy włączono wyniki badania efektywności praktycznej OPTIMISE-CKD (Tangri 2022 – plakat konferencyjny). Badanie przeprowadzono w oparciu o elektroniczne dokumentacje medyczne i dane administracyjne pochodzące z amerykańskiej bazy Optum de-identified Market Clarity (2007-2015), pacjentów którzy dopiero rozpoczęli leczenie dapagliflozyną lub innym inhibitorem SGLT-2 w latach 2015-2021. Przeanalizowano dane w okresie 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Wykluczono pacjentów wcześniej leczonych flozynomami, z cukrzycą typu 1, cukrzycą ciążową lub poddawanych dializom.

### Skuteczność kliniczna

#### **DAPA-CKD (pierwszorzędowy punkt końcowy)**

Zastosowanie dapagliflozyny (DAPA) w porównaniu z placebo w okresie obserwacji wynoszącym 2,4 roku (mediana) wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego ( $\geq 50\%$  redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych):

[redacted] jak i w populacji ogólnej (HR=0,61; 95% CI: 0,51; 0,72);  $p < 0,001$ ). Szansa wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego była [redacted] w grupie DAPA w porównaniu z grupą placebo [redacted], jak i w populacji ogólnej (OR= 0,59; 95% CI: 0,49; 0,72).

#### **Ekstrapolacja wyników badania DAPA-CKD na chorych z wyjściowym UACR<sup>2</sup> <200 mg/g (regresja Poissona)**

Ekstrapolacja efektów leczenia dapagliflozyną w porównaniu do placebo uzyskanych w badaniu DAPA-CKD wskazuje na istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego (trwała  $\geq 50\%$  redukcja eGFR, ESKD<sup>3</sup> lub zgon z przyczyn CV lub nerkowych) oraz trwałej  $\geq 50\%$  redukcji eGFR u chorych z wyjściowym UACR <200 mg/g (15 mg/g i 30 mg/g). W przypadku punktu końcowego schyłkowa niewydolność nerek (ESKD) nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej przy niższych poziomach UACR, tj. 15 mg/g i 30 mg/g.

#### **Ekstrapolacja wyników badania DAPA-CKD na chorych z wyjściowym UACR <200 mg/g –**

[redacted]

#### **Wyniki dla subpopulacji z wyjściowym wskaźnikiem ACR w przedziale 30-199 mg/g**

Wyniki analizy post-hoc badania DAPA-CKD (Heerspink 2022) nie wykazały istotnych statystycznie różnic w efekcie leczenia dapagliflozyną w porównaniu do placebo pomiędzy subpopulacjami chorych z UACR 30-<300 mg/g vs UACR  $\geq 300$  mg/g pod względem zmiany eGFR i procentowej zmiany UACR.

<sup>2</sup> UACR - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu

<sup>3</sup> ESKD - schyłkowa niewydolność nerek (ang. *end stage kidney disease, end stage renal disease*)

### Skuteczność praktyczna

Wyniki badania OPTIMISE-CKD wykazały, że po rozpoczęciu leczenia dapagliflozyną u chorych z wyjściowym UACR 30-200 mg/g poziom UACR uległ redukcji o 39% w populacji całkowitej, 36% w populacji chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub diagnozą PChN, 23% w populacji chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz 36% w populacji chorych z eGFR ≤90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Największą 44% redukcję obserwowano w podgrupie chorych bez cukrzycy typu 2 niezależnie od eGFR (nie oszacowano zmian w subpopulacji chorych bez cukrzycy typu 2 w poszczególnych podgrupach w zależności od poziomu eGFR ze względu na zbyt małą liczebność populacji).

### Bezpieczeństwo

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);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu (OR=0,65; 95%CI: 0,50; 0,84);
- zaburzeń metabolizmu i odżywiania (OR=0,58; 95%CI: 0,40; 0,82);
- zaburzeń serca (OR=0,65; 95%CI: 0,52; 0,81);
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (OR=0,09; 95%CI: 0,04; 0,21),
- zapalenia płuc (OR=0,62; 95%CI: 0,42; 0,91).

Zastosowanie DAPA w porównaniu z PLC było związane z istotnie statycznie wyższą szansą wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych mających związek z leczeniem (OR=1,27; 95%CI: 1,06; 1,54);
- zmniejszonej objętości osocza (OR=1,44; 95%CI: 1,09; 1,90).

Nie odnotowano IS różnic w zakresie pozostałych ocenianych punktów końcowych.

### Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

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

### Ograniczenia

Badanie DAPA-CKD nie obejmowało pacjentów z wyjściową wartością ACR, której dotyczy wniosek o rozszerzenie wskazania, tj. 30-199 mg/g. W analizie przedstawiono ekstrapolację wyników badania DAPA-CKD na chorych z wyjściowym UACR <200 mg/g (regresja Poissona, [redacted] oraz analizę *post hoc* z badania DAPA-CKD (Heerspink 2022).

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[redacted]

### 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 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

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.

Ocenę opłacalności dla porównania dapagliflozyny (DAPA) w skojarzeniu z terapią standardową i placebo przeprowadzono z wykorzystaniem analizy użyteczności kosztów (CUA, ang. *cost utility analysis*) oraz analizy efektywności kosztów (CEA) w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej.

Uwzględniono koszty zakupu leku Forxiga, koszty leczenia standardowego, koszty stanów zdrowia związanych z przewlekłą chorobą nerek w zależności od stadium, koszty stanów zdrowia związanych z dializoterapią i przeszczepem nerki, koszt zdarzeń (hospitalizacji z powodu niewydolności serca i ostrego uszkodzenia nerek), koszty zdarzeń niepożądanych (nadmierna utrata płynów, ciężka hipoglikemia, złamania, kwasica ketonowa, amputacja).

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie produktu leczniczego Forxiga w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego jest

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, wynosi

Oszacowane wartości progowe są

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną.

W analizie jednokierunkowej największy wpływ na wyniki analizy miało

Wyniki analizy probabilistycznej wskazują, iż prawdopodobieństwo, że dapagliflozyna jest efektywna kosztowo względem standardowej terapii/placebo wyniosło

#### Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy ekonomicznej wynikają z niepewności związanych z analizą kliniczną.

**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 i pacjent).

Liczebność populacji docelowej oszacowano na

pacjentów w IV. roku analizy w scenariuszu nowym.



### 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.

### 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.*

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie zakładające

### 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, KDIGO 2022, 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 ( $eGFR \geq 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), zarówno z, jak i bez towarzyszącej cukrzycy typu 2. Leki z tej grupy rekomendowane są u pacjentów z  $UAC \geq 25$  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 i KDIGO 2022 dotyczące leczenia cukrzycy u chorych z PChN rekomendują zastosowanie u pacjentów z eGFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 7 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania produktu Forxiga we wskazaniu obejmującym przewlekłą chorobę nerek, ale większość rekomendacji dotyczyła chorych, u których współczynnik przesączania kłębuszkowego eGFR wynosi od 25 do 75 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> (czyli w przedziale innym niż oceniany: eGFR  $< 60$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup>) oraz stosunek albumina/kreatynina (ACR) mieści się w zakresie od 22,6 do 565 mg/mmol (200-5000 mg/g).

Jedynie w rekomendacjach niemieckiej agencji G-BA 2022 oraz holenderskiej ZIN 2022 nie ograniczono populacji względem ww. wskaźników i dotyczy ona całej populacji osób dorosłych z PChN (w przypadku G-BA 2022 bez niewydolności serca jako choroby współistniejącej). Dodatkowo zarówno NICE jak i SMC rekomenduje stosowanie dapagliflozyny u pacjentów ze wskaźnikiem ACR w przedziale 30 - 199 mg/g, jedynie gdy u chorych współwystępuje cukrzyca typu 2.

Spośród wszystkich odnalezionych rekomendacji 6 było pozytywnych (NICE 2022, SMC 2022, GBA/IQWIG 2022, PBAC 2022, ZIN 2022 oraz HAS 2021), a 1 negatywna (NCPE 2022). Dodatkowo w 2021 roku francuska agencja HAS wydała także negatywną rekomendację odnośnie umożliwienia wcześniejszego dostępu (Early access authorisation) do dapagliflozyny w leczeniu PChN. Zwrócono wtedy uwagę na częściowo pokryte zapotrzebowanie na technologię lekową w ocenianym wskazaniu oraz możliwość odroczenia rozpoczęcia leczenia bez stwarzania zagrożenia dla zdrowia pacjentów.

W rekomendacjach podkreślano argumenty dotyczące skuteczności klinicznej i znanego profilu bezpieczeństwa, a także wskazano na dodatkową korzyść ze stosowania terapii dapagliflozyną. W uzasadnieniu rekomendacji NICE 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.

W rekomendacji NICE 2022 oraz SMC 2022 wskazano na brak wystarczających dowodów skuteczności dapagliflozyny w populacji chorych ze wskaźnikiem ACR w zakresie od 30 do 199 mg/g przy braku jednoczesnego współwystępowania cukrzycy typu 2. W takiej subpopulacji wg oszacowań SMC wskaźnik ICUR był wyższy o ok. 5,5 razy większy od analogicznego wskaźnika dla szerokiej populacji chorych  $\geq 30$  mg/g.

Na stronie kanadyjskiej organizacji CADTH 1 listopada 2021 r. opublikowano informację, że nie było możliwości wydania rekomendacji ze względu na brak złożenia wniosku przez producenta. Produkt ten nie został również oceniony przez walijski AWMSG, ponieważ lek podlega ocenie przez NICE.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Forxiga 10 mg 30 tabl. jest finansowany w krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Forxiga 10 mg 28 tabl. jest finansowany w

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17 lutego 2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma PLR.4500.73.2023.2.ELA; PLR.4500.74.2023.2.ELA), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktów leczniczych Forxiga (dapagliflozinum), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05909990975884; Forxiga (dapagliflozinum), tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909990975860, we wskazaniu do stosowania w leczenie dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, z albuminurią lub białkomoczem, leczeni 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 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 51/2023 z dnia 15 maja 2023 roku w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2023 z dnia 15 maja 2023 roku w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii;
2. Raport nr OT.423.0.4.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”; data ukończenia 5 maja 2023 r.