



Rekomendacja nr 49/2023

z dnia 17 maja 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego

Forxiga (dapagliflozyna)

we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produkt leczniczy Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, w ramach istniejącej grupy limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny” i wydawanie go za odpłatnością 30% w kategorii dostępności: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków),

Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Forxiga jest aktualnie finansowany w ramach grupy limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny” we wskazaniach obejmujących leczenie cukrzycy typu 2, przewlekłej choroby nerek oraz przewlekłej niewydolności serca u pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca. Wnioskowane warunki finansowania obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych

Proponowane warunki refundacji obejmują także włączenie

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii jest oparta głównie o wyniki randomizowanego badania klinicznego o akronimie DELIVER. Dotyczyło ono porównania dapagliflozyny (DAPA) dodanej do terapii standardowej, SoC (ang. *Standard of Care*) z placebo

(PLC) również dodanego do terapii standardowej w okresie obserwacji wynoszącym 2,3 roku (mediana).

Wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. pogorszenie HF (niewydolności serca), nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej o 18% (HR=0,82 [95%CI: 0,73; 0,92]). Zastosowanie DAPA w analizowanym okresie (mediana 2,3 roku) wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka hospitalizacji z powodu HF w porównaniu z grupą placebo o 23% (HR=0,77 [95%CI: 0,67; 0,89]). W zakresie pilnej wizyty HF nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania. Zastosowanie DAPA w porównaniu z PLC w czasie obserwacji 2,3 roku (mediana) nie wiązało się z istotnie statystyczną różnicą w zakresie ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny (HR=0,94 [95%CI: 0,83; 1,07]) oraz ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR=0,88 [95%CI: 0,74; 1,05]). Ponadto, w badaniu DELIVER oceniono jakość życia z zastosowaniem kwestionariusza Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). Wyniki badania wskazują, że zastosowanie DAPA w porównaniu z PLC było związane z uzyskaniem istotnych statystycznie korzyści w zakresie kilku domen, niemniej różnice te nie są istotne klinicznie.

W zakresie analizy bezpieczeństwa zastosowanie DAPA vs PLC w okresie obserwacji 2,3 roku (mediana) w analizowanej populacji pacjentów wiązało się z istotnie statystyczną mniejszą częstością występowania zdarzeń niepożądanych powodujących pominięcie dawki łącznie (OR= 0,86 [95%CI: 0,75; 0,99]). W zakresie pozostałych punktów końcowych takich jak: poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania.

Odnaleziono 4 opracowania wytycznych klinicznych odnoszące się do leczenia pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną lub z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową; PTK 2022 (wytyczne Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego), oparte na wytycznych ESC 2021 (ang. *European Society of Cardiology*), ESC 2021, ACC/AHA 2022 (ang. *American College of Cardiology/American Heart Association*) oraz CCS-CHFS 2021 (ang. *Canadian Cardiovascular Society- Canadian Heart Failure Society*), w których omówiono jedynie postępowanie terapeutyczne u pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową. Inhibitory SGLT2 (flozyny) zostały uwzględnione jedynie w wytycznych ACC/AHA z 2022 roku, zgodnie z którymi u pacjentów z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową ich stosowanie może być korzystne w zmniejszaniu częstości występowania hospitalizacji z powodu niewydolności serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (klasa zaleceń IIa). W przypadku pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową, zgodnie z zalecaniami ACC/AHA 2022, oprócz diuretyków, które stanowią terapię

zalecaną (klasa zaleceń IC), wskazuje się na zastosowanie antagonistów receptora angiotensyny, antagonistów receptora mineralokortykoidowego oraz skojarzenie antagonisty receptora dla angiotensyny II i inhibitora neprylizyny (klasa zaleceń IIb). Należy zaznaczyć, że pozostałe wytyczne zostały opublikowane przed datą publikacji wyników badania DELIVER oraz rejestracją dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących leczenia chorych z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF >40%. Walijska AWMSG odstąpiła od oceny ze względu na ocenę brytyjskiego NICE. Publikacja rekomendacji NICE jest planowana na 21 czerwca 2023 r., zaś rekomendacja niemieckiego komitetu G-BA w sierpniu 2023 r.

Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, a także wyniki przeprowadzonych analiz Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie. Dodatkowo sugeruje się ustalenie jednakowej ceny za DDD niezależnie od wielkości opakowania.

Ponadto, w związku z zapisem zlecenia MZ, w którym wskazano, iż ocena powinna zawierać, opierającą się na wynikach klinicznych, propozycję ujednoczonego wskazania dla dapagliflozyny i empagliflozyny, rekomenduję ujednoczenie wskazania w zakresie stężenia NT-proBNP u pacjentów z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków do poziomu powyżej wartości 600 pg/ml.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Forxiga (dapagliflozinum), tabl. powł., 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909990975884, Forxiga (dapagliflozinum), tabl. powł., 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909990975860, cena zbytu netto: [redacted] i [redacted] odpowiednio za 30 i 28 szt. tabletek produktu leczniczego Forxiga.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: [redacted] w ramach istniejącej grupy limitowej, tj.: "251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny".

Problem zdrowotny

Niewydolność serca (ICD-10: I50)

Niewydolność serca to zmniejszenie jego pojemności minutowej (rzutu) w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek ustroju bądź stan kiedy właściwa pojemność minutowa jest utrzymywana dzięki podwyższeniu ciśnienia napełniania, co prowadzi do ograniczenia tolerancji wysiłku oraz nadmiernego zatrzymywania w organizmie wody i sodu. Dzieli się na:

1. skurczową i rozkurczową określaną także jako niewydolność serca z zachowaną czynnością skurczową (frakcją wyrzutową) lewej komory LVEF (ang. *left ventricular ejection fraction*) oraz z umiarkowanie zmniejszoną frakcją wyrzutową HFmrEF (ang. *heart failure with mid range ejection fraction*),
2. lewokomorową i prawokomorową (bądź obukomorową) w zależności od dominującego zespołu objawów zastoju w krążeniu małym lub w krążeniu dużym.

Przewlekłą niewydolność serca w zależności od przebiegu określa się jako stabilną, którą charakteryzuje brak istotnych zmian nasilenia objawów w okresie 1 miesiąca, pogarszającą się lub niewyrównaną.

W ocenie czynnościowej pacjentów z niewydolnością serca używa się międzynarodowej klasyfikacji NYHA (ang. *New York Heart Association*), która opisuje 4 klasy natężenia objawów niewydolności serca

w zależności od okoliczności ich pojawienia się w trakcie podjęcia aktywności fizycznej lub podczas spoczynku.

Z powodu niewydolności serca w ciągu roku umiera 50% chorych w IV klasie NYHA, a śmiertelność w całej populacji chorych z przewlekłą niewydolnością serca wynosi ok. 10 % rocznie. Mediana czasu przeżycia od wystąpienia objawów klinicznych wynosi 6 lat.

Alternatywna technologia medyczna

Jako technologię alternatywną Wnioskodawca wybrał terapię standardowa (SoC, ang. *standard of care*), tj. diuretyki pętlowe, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagonisty receptora angiotensyny, antagonisty receptora mineralokortykoidów, beta-adrenolityki, a także placebo. Uwzględnione przez Wnioskodawcę technologie wymieniane są w wytycznych leczenia pacjentów z zachowaną lub z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (PTK 2021, ESC 2021, AHA-ACC 2022).

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz dostępność technologii medycznych finansowanych w Polsce ze środków publicznych, wybór komparatorów jest zasadny.

Niemniej, najnowsze wytyczne amerykańskie (AHA-ACC 2022) oraz konsultanci w dziedzinie kardiologii wskazują na zasadność stosowania flozyn w ocenianym wskazaniu, w tym empagliflozyny, która była także przedmiotem oceny Agencji. W związku z tym, w piśmie w sprawie niespełnienia przez analizy wnioskodawcy wymagań minimalnych, wskazano Wnioskodawcy, że zasadne jest przedstawienie dodatkowych porównań uwzględniających empagliflozynę jako komparatora. Wnioskodawca uzasadnia jednak, że objęcie refundacją różnych flozyn spowoduje konkurowanie o chorego dotychczas nieleczonego, a nie o chorego leczonego empagliflozyną, stąd empagliflozyna nie spełnia definicji komparatora jako technologii, która będzie zastępowana przez technologię wnioskowaną.

Zdaniem analityków Agencji, ze względu na fakt, iż dapagliflozyna oraz empagliflozyna będą stanowiły względem siebie konkurencję przeprowadzenie porównania między nimi jest jednak uzasadnione.

Opis wnioskowanego świadczenia

Dapagliflozyna jest wybiórczym i odwracalnym inhibitorem kotransportera glukozy-sodowego SGLT2 (ang. *sodium/glucose cotransporter 2*). Zahamowanie SGLT2 przez dapagliflozynę zmniejsza wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej w proksymalnym kanalikule nerkowym z jednoczesnym zmniejszeniem reabsorpcji sodu, prowadząc do wydalania glukozy z moczem i osmozy diuretycznej. Powoduje to poprawę kontroli glikemii na czczo oraz po posiłku, zmniejszenie hiperwolemii, obciążenia wstępnego i obciążenia następczego oraz obniżenia ciśnienia krwi, co ma wpływ na czynność rozkurczową serca oraz na zachowanie czynności nerek. Inne działania obejmują zwiększenie wartości hematokrytu oraz zmniejszenie masy ciała.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), Forxiga wskazana jest w leczeniu objawowej, przewlekłej niewydolności serca, a także cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych (w przypadku niewystarczającej kontroli choroby, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji oraz w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2), przewlekłej chorobie nerek.

Wnioskowane wskazanie stanowi zawężenie wskazania rejestracyjnego dla leku Forxiga do leczenia przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF > 40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

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 uwzględniono 2 randomizowane badania kliniczne:

- DELIVER – ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny w porównaniu z placebo w populacji dorosłych pacjentów frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, typ randomizacji: blokowa, stratyfikowana pod względem obecności cukrzycy typu 2, hipoteza superiority, interwencja: dapagliflozyna (DAPA) w dawce 10 mg/dobę dodana do terapii standardowej (diuretyki pętłowe, leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonisty receptora angiotensyny, beta-adrenolityki, antagonisty receptora mineralokortykoidów), komparator: placebo (PLC) i terapia standardowa, liczba pacjentów ogółem: 6 263, grupa DAPA: 3 131, grupa placebo: 3 132. Mediana NT-proBNP (DAPA vs PLC): pacjenci bez migotania/trzepotania przedsionków 729 pg/mL vs 704 pg/mL, pacjenci z migotaniem/trzepotaniem: 1408 pg/mL vs 1387 pg/mL.
- PRESERVED-HF- dodatkowo włączone do analizy badanie randomizowane obejmujące chorych z NT-proBNP ≥ 225 pg/ml lub BNP ≥ 75 pg/ml (w przypadku chorych z migotaniem przedsionków NT-proBNP ≥ 375 pg/ml lub BNP ≥ 100 pg/ml). Oceniano w nim skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w porównaniu z placebo w populacji chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją lewej komory (ang. *heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF), hipoteza superiority, interwencja: dapagliflozyna w dawce 10 mg/dobę dodana do standardowej terapii vs placebo dodane do standardowej terapii (antagonisty mineralokortykoidów, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagonisty receptora angiotensyny, skojarzenie antagonisty receptora dla angiotensyny II i inhibitora neprylizyny, diuretyki pętłowe, diuretyki tiazydowe, diuretyki oszczędzające potas, liczba pacjentów ogółem: 324, grupa DAPA: 162, grupa placebo: 162.

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badania DELIVER za pomocą skali Jadad (5/5 punktów) oraz za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Wnioskodawca ocenił, że ryzyko w każdej z domen wg Cochrane jest niskie. Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy. Dodatkowo analitycy Agencji przeprowadzili ocenę jakości badania PRESERVED-HF. W opinii analityków badanie PRESEVED-HF charakteryzuje się niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego w większości domen. Punkt odjęto w domenie ukrycie kodu randomizacji z uwagi na fakt, iż nie znaleziono informacji o sposobie randomizacji.

Skuteczność

Badanie DELIVER

Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy: pogorszenie niewydolności serca (HF), nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej

Zastosowanie dapagliflozyny (DAPA) (N=3131) w porównaniu z placebo (N=3132) w okresie obserwacji wynoszącym 2,3 roku (mediana) wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego o 18% (HR=0,82 [95%CI: 0,73; 0,92], p<0,001).

Szansa wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego była istotnie statystycznie mniejsza w grupie DAPA w porównaniu z grupą placebo o 19% (OR=0,81 [95%CI: 0,71; 0,92], p=0,001; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; -0,01], p=0,001; NNT=33 [95%CI: 20; 82]).

Zgon

Zastosowanie DAPA w porównaniu z placebo w czasie okresu obserwacji 2,3 roku (mediana) wiązało się z redukcją ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny o 6%, wynik nie osiągnął jednak istotności statystycznej (HR=0,94 [95%CI: 0,83; 1,07], p=ns), a także z redukcją ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 12%, niemniej wynik ten również nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,88 [95%CI: 0,74; 1,05], p=ns).

Hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca (HF)

Zastosowanie DAPA w analizowanym okresie obserwacji (mediana 2,3 roku) wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub pilnej wizyty z powodu HF w porównaniu z grupą placebo o 21% (HR=0,79 [95%CI: 0,69; 0,91], p<0,001).

Szansa wystąpienia hospitalizacji z powodu HF lub pilnej wizyty z powodu HF w populacji stosującej DAPA była istotnie statystycznie mniejsza o 22% w porównaniu z grupą placebo (OR= 0,78 [95%CI: 0,68; 0,91], p=0,001; RD=-0,03 [95%CI: -0,04; -0,01], p=0,001; NNT=37 [95%CI: 23; 91]).

Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HF)

Zastosowanie DAPA w analizowanym okresie (mediana 2,3 roku) wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka hospitalizacji z powodu HF w porównaniu z grupą placebo o 23% (HR=0,77 [95%CI: 0,67; 0,89], p<0,05).

Szansa wystąpienia hospitalizacji z powodu HF w populacji stosującej DAPA była istotnie statystycznie mniejsza o 24% w porównaniu z grupą placebo (OR= 0,76 [95%CI: 0,65; 0,89], p=0,0005; RD=-0,03 [95%CI: -0,04; -0,01], p=0,0005; NNT=36 [95%CI: 23; 82]).

Pilna wizyta z powodu niewydolności serca (HF)

Zastosowanie DAPA w analizowanym okresie (mediana 2,3 roku) nie wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka pilnej wizyty z powodu HF (HR=0,76 [95%CI: 0,55; 1,07], p=ns).

Jakość życia

Jakość życia w badaniu DELIVER oceniono z zastosowaniem kwestionariusza Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. Zgodnie z wynikami badania DELIVER zastosowanie dapagliflozyny w porównaniu z placebo było związane z uzyskaniem korzyści w zakresie

- jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach (MD= 1,11 [95%CI: 1,03; 1,21], p=0,009),
- jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach u chorych żywych (MD= 2,4 [95%CI: 1,5; 3,4], p< 0,05),
- jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ-*Total Symptom Score* od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach (MD= 2,4 [95%CI: 1,5; 3,3], p<0,001),
- jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ-*Physical Limitation Score* od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach (MD= 1,9 [95%CI: 0,9; 3,0], p<0,001),
- jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ-*Clinical Summary Score* od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach (MD= 2,3 [95%CI: 1,5; 3,2], p<0,001),
- jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ-*Overall Summary Score* od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach (MD= 2,1 [95%CI: 1,3; 2,9], p<0,001)

Należy zaznaczyć, że wyżej wymienione wyniki pomimo, że były istotne statystycznie, nie były istotne klinicznie, gdyż jedynie zmiana wyniku w czasie o 5 punktów uznawana jest za zmianę istotną klinicznie.

Badanie PRESERVED-HF

Jakość życia

Zgodnie z wynikami badania PRESERVED-HF zastosowanie DAPA w porównaniu z placebo wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza KCCQ po 12 tygodniach leczenia we wszystkich domenach: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score (MD= 5,8 [95%CI: 2,3; 9,2], p=0,001), Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score (MD= 4,5 [95%CI: 1,1; 7,8], p=0,009), Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score (MD= 5,8 [95%CI: 2,0; 9,6], p=0,003), Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Physical Limitations (MD= 5,3 [95%CI: 0,7 ; 10,0], p=0,026).

Test 6-minutowego marszu, 6MWT (ang. 6-minutes walking test)

Wykazano istotną statystycznie poprawę po zastosowaniu DAPA w porównaniu z PLC w zakresie testu 6-minutowego marszu (MD= 20,1 [95%CI: 5,6; 34,7], p=0,007).

Pozostałe punkty końcowe

W zakresie pozostałych punktów końcowych tj. poziom NT-proBNP, BNP, HbA1c, masy ciała oraz skurczowego ciśnienia krwi nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badania.

Bezpieczeństwo

Badanie DELIVER

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania (dapagliflozyny i placebo) w zakresie:

- częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (OR=0,92 [95%CI: 0,84; 1,02], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; 0,005], p=ns; NNH=na),
- częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia (OR=1,01 [95%CI: 0,81; 1,24], p=ns; RD=0,0003 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH=na),
- częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu (OR=0,95 [95%CI: 0,83; 1,09], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNH=na).

Wykazano istotną statystycznie różnicę w zakresie:

- występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do pominięcia dawki w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (OR=0,86 [95%CI: 0,75; 0,99], p=0,04; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,001], p=0,04; NNH=na),
- zwiększenia częstości występowania COVID-19 w porównaniu z PLC (OR=1,27 (95%CI: 1,01; 1,61),
- mniejszej częstości występowania zastoinowej niewydolności serca w ramieniu DAPA w porównaniu z ramieniem PLC (OR=0,69 (95%CI: 0,48; 0,996)).

W zakresie pozostałych punktów końcowych, w tym zdarzeń prowadzących do zgonu nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania.

Badanie PRESERVED-HF

Nie wykazano statystycznie istotnych różnic (p>0,05) w zakresie bezpieczeństwa pomiędzy ramionami badania w analizie bezpieczeństwa obejmującej zdarzenia niepożądane łącznie, poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ostre uszkodzenie nerek, zmniejszenie objętości płynów.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

ChPL Forxiga

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po zastosowaniu dapagliflozyny były występująca bardzo często ($\geq 1/10$): hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania SU lub insuliny), występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i przełyku i powiązane zakażenia narządów płciowych, zakażenia układu moczowego, zawroty głowy, wysypka, ból pleców, dysuria, wielomocz, zwiększony hematokryt, obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny podczas leczenia początkowego, dyslipidemia.

URPL, EMA, FDA

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

Ograniczenia analizy

Ze względu na brak innych refundowanych w Polsce technologii medycznych w ocenianym wskazaniu, w określonej populacji, uznano, że odpowiednim komparatorem dla dapagliflozyny będzie kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej. Zdaniem analityków Agencji, ze względu na fakt, iż dapagliflozyna oraz empagliflozyna będą stanowiły względem siebie konkurencję przeprowadzenie porównania między nimi jest jednak uzasadnione.

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, odnoszących się do analizy efektywności praktycznej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 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.

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) oraz analizę kosztów-efektywności (CEA).

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym, wynoszącym 30 lat.

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

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z terapią standardową jest [REDACTED]. Oszacowany ICUR dla porównania dapagliflozyny z placebo wyniósł [REDACTED].

Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, [REDACTED].

W opinii analityków Agencji [REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości [REDACTED]

Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem analizy jest brak długoterminowych danych skuteczności dla wnioskowanej technologii co powoduje konieczność ekstrapolacji wyników badania DELIVER poza horyzont czasowy badań klinicznych.

Ponadto, w analizie podstawowej dla prognozy przeżycia wybrano rozkład Weibulla pomimo, iż ocena wyników dla skorygowanego modelu wykazała, że wg kryterium AIC i BIC najlepszym numerycznym

dopasowaniem charakteryzował się rozkład log-logistyczny. Przy czym rozkład ten nie został uwzględniony w ramach analizy wrażliwości.

Szczegółowe ograniczenia znajdują się w AWA.

Obliczenia własne Agencji

Ze względu na błędnie przypisane koszty stanów zdrowia w modelu wnioskodawcy, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne z uwzględnieniem prawidłowych wartości. Zgodnie z oszacowaniami,

Ponadto, biorąc pod uwagę, iż produkt Jardiance (empagliflozyna) jest obecnie przedmiotem postępowania refundacyjnego w zbliżonym wskazaniu (przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, u których poziom NT-proBNP >300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory)), w celach poglądowych zestawiono ceny oraz roczne koszt stosowania leku Forxiga oraz Jardiance.

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 2022 r., poz. 2555 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.

Biorąc pod uwagę, iż dapagliflozyna stanowi terapię dodaną do terapii standardowej (brak aktywnego komparatora) oraz wyższość wykazaną w ramach randomizowanego badania

klinicznego DELIVER, porównującego skuteczność kliniczną dapagliflozyny z terapią standardową względem placebo z terapią standardową, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 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.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ+ pacjent). Przyjęto 4-letni horyzont czasowy.

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący zakłada brak refundacji dapagliflozyny we wnioskowanej populacji. Natomiast pacjenci z niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową będą stosowali tzw. leczenie standardowe SoC (ang. *Standard of Care*). Do terapii tej należą diuretyki pętlowe, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagonisty receptora angiotensyny, antagonisty receptora mineralokortykoidów, beta-adrenolityki. W scenariuszu nowym przyjęto, że dapagliflozyna zostanie objęta refundacją we wnioskowanym wskazaniu i będzie stosowana jako terapia dodana do SoC (w scenariuszu nowym udziały SoC pozostaną bez zmian).

Prognozowana przez Wnioskodawcę łączna liczba pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wynosi 20 641 (min. 10 320, max. 30 961) w I roku, 51 602 (min. 41 282, max. 61 923) w II roku, 72 243 (min. 61 923, max. 82 564) w III roku, 72 243 (min. 61 923, max. 82 564) w IV roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości

Z perspektywy NFZ objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga będzie się wiązać:

- w wariantcie zakładającym maksymalną liczebność populacji docelowej z wydatkami na poziomie [redacted] odpowiednio w 4 kolejnych latach refundacji,

- wariantie zakładającym minimalną wielkość populacji docelowej z wydatkami na poziomie [redacted] odpowiednio w 4 kolejnych latach refundacji.

W perspektywie NFZ, zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym i maksymalnym spowodowała odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o ok. [redacted] analizy w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga będzie się wiązać:

- w wariantie zakładającym maksymalną liczebność populacji docelowej z wydatkami na poziomie [redacted] odpowiednio w 4 kolejnych latach refundacji,
- wariantie zakładającym minimalną wielkość populacji docelowej z wydatkami na poziomie [redacted] odpowiednio w kolejnych 4 latach analizy.

W scenariuszu minimalnym i maksymalnym obserwowano odpowiednio [redacted]

Analiza jednokierunkowa

Największy wpływ na wzrost oszacowania obserwowano przy uwzględnieniu [redacted]

Najmniejsze dodatkowe obciążenia budżetowe w perspektywie NFZ obserwowano przy założeniu [redacted]

[redacted], wprowadzenie finansowania dapagliflozyny w docelowej populacji chorych związane jest z [redacted]

Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem AWB jest niepewność dotycząca liczebności populacji. [redacted]

Szczegółowe ograniczenia znajdują się w AWA.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

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

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 opracowania odnoszące się do leczenia pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną lub z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (Hfpef/HfmrEF). PTK 2022 (wytyczne Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego), oparte na wytycznych ESC 2021 (ang. *European Society of Cardiology*), ESC 2021, ACC/AHA 2022 (ang. *American College of Cardiology/American Heart Association*), CCS-CHFS 2021 (ang. *Canadian Cardiovascular Society - Canadian Heart Failure Society*), w których omówiono jedynie postępowanie terapeutyczne w HFpef.

Należy zaznaczyć, iż odnalezione opracowania zostały opublikowane przed datą publikacji wyników badania DELIVER oraz rejestracją dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu.

Pacjenci z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową- HfmrEF

Zgodnie z wytycznymi PTK 2022, ESC 2021 oraz ACC/AHA 2022 diuretyki stanowią terapię zalecaną u pacjentów z zastojem i HFmrEF (klasa zaleceń IC). Ponadto, wytyczne wskazują, iż w leczeniu HFmrEF można rozważyć zastosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora

angiotensyny, beta-adrenolityków, antagonistów receptora mineralokortykoidowego, skojarzenie antagonisty receptora dla angiotensyny II i inhibitora neprylizyny. Ponadto, w zaleceniach PTK 2022 oraz ESC 2021 wymieniane jest również połączenie sakubitrylu i walsartanu (klasa zaleceń IIb). Zalecenia PTK 2022 oraz ESC 2021 nie odnoszą się do zastosowania inhibitorów SGLT2, w tym dapagliflozyny u pacjentów HFmrEF. Inhibitory SGLT2 zostały uwzględnione w wytycznych ACC/AHA z 2022 roku (na podstawie wyników badania EMPEROR-Preserved dla empagliflozyny), zgodnie z którymi u pacjentów z HFmrEF stosowanie inhibitorów SGLT2 może być korzystne w zmniejszaniu częstości występowania hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (klasa zaleceń IIa).

Pacjenci z zachowaną frakcją wyrzutową- HFpEF

W wytycznych PTK 2022 i ESC 2021, w populacji pacjentów z HFpEF zalecane jest stosowanie leków moczopędnych w przypadku występowania objawów zastoiny (preferowane są diuretyki pętlowe, chociaż diuretyki tiazydowe mogą być przydatne w przypadku występowania nadciśnienia tętniczego w hipokaliemii) oraz podtrzymanie terapii chorób współistniejących. Zgodnie z zaleceniami ACC/AHA 2022, oprócz diuretyków, które stanowią terapię zalecaną (klasa zaleceń IC), wskazuje się, iż w leczeniu HFpEF można rozważyć zastosowanie antagonistów receptora angiotensyny, antagonisty receptora mineralokortykoidowego oraz skojarzenie antagonisty receptora dla angiotensyny II i inhibitora neprylizyny (klasa zaleceń IIb). Inhibitory SGLT2 mogą być korzystne w zmniejszaniu częstości występowania hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (klasa zaleceń IIa). Wytyczne CCS-CHS 2021 wskazują, że pacjenci z HFpEF mogą odnieść korzyści z zastosowania sakubitrylu/walsartanu.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących leczenia chorych z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF >40%. Walijska AWMSG odstąpiła od oceny ze względu na ocenę brytyjskiego NICE. Publikacja rekomendacji NICE jest planowana na 21 czerwca 2023 r., zaś rekomendacja niemieckiego komitetu G-BA w sierpniu 2023 r.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 01.03.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.111.2023.2.JKR, PLR.4500.112.2023.2.JKR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Forxiga, Dapagliflozinum, tabl. powł., 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909990975884, Forxiga, Dapagliflozinum, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909990975860 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 52/2023 z dnia 15 maja 2023 roku w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF >40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II - IV NYHA.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2023 z dnia 15 maja 2023 roku w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF >40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego

przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II - IV NYHA.

2. Raport nr OT.423.0.5.2023. Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF $>40\%$, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 04.05.2023r.