



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 125/2023 z dnia 30 października 2023 roku
w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu
związanym z cukrzycą typu 2

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05909990975884, we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30% pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka uwzględniającego obniżenie urzędowej ceny zbytu leku ze względu na wzrost populacji docelowej.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Cukrzyca typu II jest chorobą występującą u przynajmniej 9% dorosłych Polaków; ponad 3,6 mln Polaków cierpi na tę chorobę. Jej częstość rośnie szybko wraz z zwiększaniem się odsetka osób otyłych. Cukrzyca typu II zwiększa chorobowość i umieralność zwłaszcza z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Dapagliflozyna jest selektywnym doustnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) nasilającym glikozurię, który został zarejestrowany już w 2012 roku. Korzystne mechanizmy działania tego leku, jak i innych flozyn, wychodzą poza poprawę wyrównania cukrzycy i obejmują słabo poznane działania takie jak poprawa funkcji śródbłonna, zmniejszanie ryzyka arytmii itp. Wskazanie wnioskowane jest rozszerzeniem aktualnego wskazania refundacyjnego, ponieważ obecnie lek Forxiga jest refundowany w Polsce u chorych na cukrzycę typu II leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$, a Wnioskodawca wnioskuje o refundację leku u leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$.

Lek Forxiga był dotąd czterokrotnie oceniany przez Agencję, ale w innych wskazaniach. Obecnie jest refundowany u pacjentów z cukrzycą typu II, z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca ($LVEF \leq 40\%$) oraz z przewlekłą chorobą nerek. Lek Forxiga jest refundowany w ramach refundacji aptecznej (odpłatność 30%) w grupie limitowej 251.0: Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny. U chorych na cukrzycę typu II 2 tak samo refundowane są inne 2 flozyny tj. Invokana (kanagliflozyna) i Jardiance (empagliflozyna).

Nie uzyskano opinii ekspertów klinicznych w sprawie ocenianej technologii. Jedna opinia organizacji pacjentów chorych na cukrzycę poparta rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla leku Forxiga.

Dowody naukowe

Skuteczność i bezpieczeństwo leku Forxiga w cukrzycy typu II gdy współistnieją czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego lub potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa wykazano w wielośrodkowym badaniu z randomizacją i grupą kontrolną stosującą placebo o akronimie DECLARE-TIMI-58 (2019). W tym badaniu prowadzonym u chorych > 40 r.ż. z HbA1c 6,5%-12% stwierdzono, że w ciągu średnio 4,2 roku obserwacji dapagliflozyna 10 mg/d dodana do standardowego leczenia zmniejszyła o 0,9% tj. 4,9% (dapagliflozyna) vs 5,8% (placebo) ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego obejmującego hospitalizacje z powodu niewydolności serca i zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych (NNT 109), co oznaczało hazard względny wystąpienia tego punktu końcowego 0,83 (95% CI 0,73-0,95). Tylko dla hospitalizacji z powodu niewydolności nerek, jako zastępczego punktu końcowego, stwierdzono znamiennej redukcję u leczonych dapagliflozyną (2,5% vs 3,3%, odpowiednio; HR 0,73, 95%CI 0,61-0,88). W tym badaniu dapagliflozyna nie miała wpływu na ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych obejmujących zawał serca lub udar niezakończony zgonem oraz zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych (odpowiednio, ryzyko 8,8% vs 9,4%), a także na ryzyko zgonu z wszystkich oraz sercowo-naczyniowych przyczyn, udaru mózgu, zawału serca analizowanych oddzielnie. Stwierdzono znaczną redukcję ryzyka złożonego „nerkowego” punktu końcowego, obejmującego spadek o $\geq 40\%$ eGFR < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z jej powodu (ryzyko 1,4% [dapagliflozyna] vs 2,8% [placebo], NNT 78; HR 0,53, $p < 0,001$). Dodatkowa analiza wyników badania DECLARE-TIMI-58 opublikowana przez Cahna i wsp. (2020) wykazała, że niezależnie od wyjściowo przyjmowanych leków przeciwcukrzycowych (u > 80% metformina, a u 40% insulina) chorzy odnosili korzyść z dodania dapagliflozyny w odniesieniu do głównego punktu końcowego (z wyjątkiem tych

leczonych inhibitorami DPP-4), a częstość poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych był podobna z wyjątkiem chorych stosujących insulinę, u których dodanie dapagliflozyny redukowało to ryzyko w porównaniu z placebo; pacjenci stosujący wyjściowo jeden lek przeciwcukrzycowy nie odnosili korzyści z dodania dapagliflozyny w odniesieniu do ocenianych punktów końcowych w czasie obserwacji. Chorzy leczeni wcześniej 2 lekami przeciwcukrzycowymi mieli także znamienne statystycznie mniejsze ryzyko zawału serca i zgonu (HR 0,79, dla obu), jeśli dodano u nich dapagliflozyny w porównaniu z placebo. Mniejsze ryzyko zawału serca obserwowano także u chorych dotąd nieleczonych, u których pierwszym lekiem przeciwcukrzycowym był dapagliflozyna. Wykazano także w kolejnej analizie tego badania brak zależności korzyści ze stosowania dapagliflozyny od płci i wieku chorych, które były obecne także w populacji powyżej 75. r.ż. Korzyści te nie były także zależne od leków sercowo-naczyniowych przyjmowanych przez chorych w tym badaniu. Ponadto Cahn i wsp. (2022) potwierdzili, że także u chorych na cukrzycę z HbA1c 7-8% stosowanie dapagliflozyny wiązało się ze znamionym statystycznie spadkiem ryzyka wystąpienia głównego punktu końcowego oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz nie obserwowano redukcji poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Dostępne metaanalizy sieciowe badań z randomizacją nad skutecznością inhibitorów SGLT2 jednoznacznie wskazują na redukcję ryzyka zgonu u chorych leczonych tą klasą leków i o ok. 12% niezależnie od występowania cukrzycy lub nie.

Dotąd nie opublikowano badań bezpośrednio porównujących lek Forxiga z innymi flozynami u chorych na cukrzycę typu II.

Ciężkie działania niepożądane leku Forxiga występowały w badaniu DECLARE-TIMI-58 nieznacznie, ale znamienne rzadziej (OR 0,91) niż w grupie placebo, w tym rzadziej obserwowano ciężką hipoglikemię (OR 0,7), ostre uszkodzenie nerek (OR 0,71) oraz raka pęcherza moczowego (OR 0,58). Znamienne częściej w grupie stosującej dapagliflozynę występowały natomiast cukrzycowa kwasica ketonowa (n=27 vs n=12, bez względu na stosowanie wyjściowo insuliny lub pochodnych sulfonylomocznika; OR 2,25) i zakażenia narządów płciowych (OR 8,5), prowadząc do częstszego (OR 1,18) występowania zdarzeń skutkujących zaprzestaniem dalszego leczenia, przy podobnym ryzyku ciężkich zakażeń oraz urosepsy. Inne raportowane, zwykle łagodne działania niepożądane dapagliflozyny obejmują zakażenia układu moczowego, dysurię, wysypkę, zawroty głowy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła.

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej opublikowane w 2023 roku, w tym zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, American Diabetes

Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD) oraz zalecenia z 2022 roku wydane przez NICE rekomendują stosowanie inhibitorów SGLT-2 u chorych z cukrzycą typu II i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym bez względu na stopień kontroli glikemii. Według wytycznych PTD 2023 agoniści receptora glukagono-podobnego typu 1 (GLP-1) powinni być stosowani razem z inhibitorami SGLT-2 w potwierdzonej chorobie sercowo-naczyniowej, jeśli nie ma przeciwwskazań. Szczególne korzyści z wdrożenia ocenianej technologii odnoszą chorzy ze współistniejącą przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca.

Problem ekonomiczny

Analiza ekonomiczna wskazuje, że stosowanie dapagliflozyny we wnioskowanej populacji chorych na cukrzycę typu II jest droższe i skuteczniejsze w porównaniu z kontynuacją standardowego leczenia. Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka. Objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej wiąże się z dodatkowymi kosztami z perspektywy NFZ i wspólnej, choć ich oszacowanie jest niepewne wobec trudności z obliczeniem wielkości populacji leczonej i oceną schematów leczenia lekami przeciwcukrzycowymi.

Główne argumenty decyzji

Stosowanie dapagliflozyny u chorych na cukrzycę typu II, u których występują czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego lub już zdiagnozowano chorobę sercowo-naczyniową przynosi korzyści kliniczne, co potwierdzają aktualne wytyczne towarzystw naukowych. Jednak dotąd nie udowodniono w badaniu z randomizacją, aby dodanie dapagliflozyny do jednego leku przeciwcukrzycowego prowadziło do redukcji ryzyka zgonu we wnioskowanej populacji. Analiza wpływu na budżet wskazuje na dodatkowe, znaczne obciążenia budżetu płatnika publicznego w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.0.19.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość”; data ukończenia opracowania: 19 października 2023 r.