



## Rekomendacja nr 7/2025

z dnia 22 stycznia 2025 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna), we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą 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 wymienionych poniżej: wiek  $\geq$  55 lat dla mężczyzn,  $\geq$  60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą 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 wymienionych poniżej: wiek  $\geq$  55 lat dla mężczyzn,  $\geq$  60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość,

w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go z odpłatnością 30% w refundacji aptecznej, po spełnieniu  **dodatkowego warunku**  objęcia refundacją, o którym mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji), polegającego na zastosowaniu instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowity wpływ na budżet płatnika (CAP) na poziomie wydatków z analizy wpływu na budżet w scenariuszu minimalnym.

## Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy rozszerzenia aktualnych wskazań refundacyjnych dapagliflozyny o możliwość leczenia pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 (zniesienie dotychczasowego ograniczenia dotyczącego poziomu HbA1c  $\geq 7,5\%$ ) i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym.

Skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej technologii zostały ocenione na podstawie badania RCT DECLARE-TIMI 58, porównującego dapagliflozynę (DAPA) jako terapię dodaną do terapii standardowej z placebo dodanym do terapii standardowej.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami (DAPA + terapia standardowa vs terapia standardowa, tj. insulina, metformina, pochodne sulfonilomocznika; inhibitory DPP-4 -; agonista receptora GLP-1) w zakresie głównego punktu końcowego, tj. zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego MACE (zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru).

Uwzględniając wyniki analizy klinicznej, stosowanie DAPA z terapią standardową jest bardziej skuteczne niż PLC z terapią standardową w zakresie m.in. zmniejszenia ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, redukcji poziomu HbA1c czy zmniejszenia ryzyka wystąpienia złożonego „nerkowego” punktu końcowego.

Ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań porównujących DAPA z terapiami wchodzącymi w skład standardowych terapii dwu- i trójlekowych w badanej populacji pacjentów z cukrzycą i wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej. Konstrukcja komparatora zbiorczego uniemożliwia ocenę, czy zastosowane schematy oraz ich dawkowanie stanowiły optymalną refundowaną terapię, w związku z czym wnioskowanie o efekcie jest ograniczone przyjętą metodyką.

Analiza kosztów użyteczności wnioskodawcy wykazała, że zastosowanie produktu leczniczego Forxiga w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego jest droższe i skuteczniejsze, bez względu na wariant RSS i perspektywę. Oszacowane wartości ICUR znajdują się poniżej progu opłacalności.

Wg oszacowań analizy wpływu na budżet, wzrost wydatków płatnika publicznego na refundację produktu Forxiga we wnioskowanej populacji wyniesie [redacted] w I roku refundacji i [redacted] w II roku refundacji w wariantcie uwzględniającym RSS.

Podstawową niepewnością oszacowań jest trudność w precyzyjnym określeniu wielkości populacji. W związku z ryzykiem niedoszacowania tej populacji, wskazane jest wprowadzenie dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka, który zapewni zabezpieczenie budżetu płatnika, np. ustalenie maksymalnego limitu wydatków płatnika na wnioskowany produkt.

Koniecznym podkreślenia jest brak uzasadnienia na różnicowanie wskazań refundacyjnych względem flozyn. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2024) wskazują, że u pacjentów z cukrzycą ogólny cel wyrównania glikemii wyrażony wartością HbA1c wynosi nie więcej niż 7,0% (53 mmol/mol). Mając na uwadze powyższe, a także trwający proces refundacyjny dla empagliflozyny Prezes Agencji sugeruje ujednoczenie brzmienia wskazania refundacyjnego, w szczególności doprecyzowanie zapisu „z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą” poprzez zmianę na zapis „z HbA1c  $\geq 7\%$ ”.

## Przedmiot wniosku

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

- Forxiga, dapagliflozinum, tabl. powł. 10 mg, 30szt., GTIN: 05909990975884, proponowana cena zbytu netto: [REDACTED].

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.

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

## Problem zdrowotny

Cukrzyca (kod ICD- 10: E11) stanowi grupę chorób metabolicznych, charakteryzującą się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolności różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.

Nieleczona cukrzyca sprzyja rozwojowi przewlekłych powikłań, zwłaszcza sercowo-naczyniowych, które są główną przyczyną zgonów. U ~85% chorych występuje otyłość, najczęściej typu brzuszego, często nadciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe. Hiperglikemia może się ujawnić w przebiegu innej choroby (np. zakażenia), w której zwiększa się zapotrzebowanie na insulinę.

Wg danych NFZ w 2023 r. liczba pacjentów, u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: E11 wraz z podkodami to 2 547 062 pacjentów.

## Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. w leczeniu cukrzycy finansowane są: inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy (akarboza), pochodne sulfonilomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd), pochodne biguanidu (metformina), inhibitory SGLT-2 (empagliflozyna, dapagliflozyna, kanagliflozyna), agoniści GLP-1 (dulaglutyd, liksyzenatyd w skojarzeniu z insuliną glargine], semaglutyd), inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna), glukagon i insuliny.

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej technologii (DAPA) wskazał kontynuację standardowego leczenia przeciwcukrzycowego (optymalizacja leczenia).

Uwzględniając wytyczne praktyki klinicznej oraz wskazania refundacyjne leków finansowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 należało przedstawić porównanie DAPA w terapii skojarzonej z aktualnie refundowanymi lekami przeciwcukrzycowymi w terapii dwulekowej (np. metformina (MET) + pochodne sulfonilomocznika (SU)) i terapii trójlekowej (np. metformina (MET) + pochodna sulfonilomocznika (SU) + insulina (INS)).

W związku z powyższym wybór komparatorów przez wnioskodawcę uznaje się za niewystarczający.

Należy podkreślić, że pozostałe inhibitory SGLT-2 (empagliflozyna, kanagliflozyna) są refundowane we wskazaniach częściowo pokrywających się z wnioskowanym (u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c  $\geq$  7,5%). Analogicznie jest w przypadku agonistów receptora GLP-1 (dulaglutyd, semaglutyd), dla których zakres refundowanego wskazania również częściowo pokrywa się ze wskazaniem wnioskowanym dla dapagliflozyny (u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c  $\geq$  7,5%, u chorych z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym). W związku z tym kanagliflozyna, dulaglutyd i semaglutyd nie stanowią refundowanych komparatorów dla dapagliflozyny

w kontekście nowego, rozszerzonego wskazania, czyli u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glukozy leczonych co najmniej jednym lekiem. Niemniej jednak, w przypadku ewentualnego ujednoczenia wskazań refundacyjnych dla innych flozyn lub agonistów receptora GLP-1 (w zakresie poziomu HbA1c i/lub stosowanej linii leczenia), będą one stanowiły komparatory względem siebie.

Ponadto obecnie trwa proces refundacyjny dla leku Jardiance (empagliflozyna), który w przypadku zmiany wskazań refundacyjnych (ujednoczenie w zakresie poziomu HbA1c oraz linii leczenia) będzie stanowił potencjalny komparator dla produktu leczniczego Forxiga.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Dapagliflozyna jest wybiórczym i odwracalnym inhibitorem kotransportera glukozy-sodowego SGLT2 (ang. *sodium/glucose cotransporter 2*).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Forxiga jest wskazany do stosowania m.in. u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne - w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji. - w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) zostało zawężone względem wskazania rejestracyjnego.

### **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 przeglądu włączono badanie kliniczne z randomizacją (RCT) DECLARE-TIMI 58, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny (DAPA) w porównaniu z placebo (PLC) w połączeniu z terapią podstawową u pacjentów  $\geq 40$  lat z cukrzycą typu 2 oraz  $12\% > \text{HbA1c} \geq 6,5\%$ , u których występowały minimum 2 czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego lub zdiagnozowano choroby układu sercowo-naczyniowe (zdefiniowane jako klinicznie widoczna choroba niedokrwienna serca, choroba niedokrwienna naczyń mózgowych lub choroba tętnic obwodowych). Do badania włączono 8 582 pacjentów do grupy DAPA oraz 8 578 do grupy PLC. Mediana okresu obserwacji wyniosła 4,2 lata. Jakość badania oceniono na 5 pkt wg skali Jadad. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration zostało ocenione na niskie z wyjątkiem domeny „selektywne raportowanie” (ryzyko wysokie).

Uwzględniono także badanie obserwacyjne Norhammar 2019, mające na celu porównanie dapagliflozyny z innymi lekami przeciwcukrzycowymi pod względem bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego oraz częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 w rzeczywistej praktyce klinicznej. Analizie poddano dane dotyczące 28 408 pacjentów, a okres obserwacji wyniósł 1,6 roku (45 434 pacjentolat).

Dodatkowo włączono 3 przeglądy systematyczne:

- Yankach 2024 – przegląd oceniający wpływ inhibitorów SGLT-2 (empagliflozyny, kanagliflozyny, dapagliflozyny, sotagliflozyny i ertugliflozyny) na układ sercowo-naczyniowy u pacjentów z cukrzycą typu 2;
- Abdelhady 2024 – celem przeglądu była kompleksowa ocena wpływu inhibitorów SGLT-2 na wyniki sercowo-naczyniowe u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2;
- Sinha 2024 – przegląd bezpośrednio porównujący wyniki sercowo-naczyniowe dapagliflozyny i empagliflozyny.

#### *Skuteczność kliniczna*

W badaniu DECLARE-TIMI 58 w grupie przyjmującej DAPA w porównaniu do grupy przyjmującej PLC wykazano istotnie statystycznie (IS) różnice w zakresie:

- zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 17% względem PLC: HR=0,83 (95%CI: 0,73; 0,95) (I-rzędowy punkt końcowy);
- zmniejszenia ryzyka wystąpienia złożonego „nerkowego” punktu końcowego:
  - $\geq 40\%$  zmniejszenie EGFR do  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych): HR=0,76 (95%CI: 0,67; 0,8);
  - $\geq 40\%$  zmniejszenie EGFR do  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek: HR=0,53 (95%CI: 0,43; 0,66);
- zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 27% względem PLC: HR=0,73 (95%CI: 0,61; 0,88);
- redukcji:
  - poziomu HbA1c: MD=-0,24 (95%CI: -0,25; -0,23);
  - masy ciała: MD=-1,93 (95%CI: -1,93; -1,93);
  - skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi (odpowiednio: MD=-2,38 (95%CI: -2,39; -2,37) oraz MD=-0,44 (95%CI: -0,45; -0,43).

Nie odnotowano różnic istotnie statystycznie dla porównania DAPA vs PLC w zakresie ryzyka wystąpienia:

- poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego MACE (zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru);
- zgonu niezależnie od przyczyny;
- zawału mięśnia sercowego;
- udaru niedokrwienego;
- zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe.

#### *Bezpieczeństwo*

W badaniu DECLARE-TIMI 58 wystąpiły istotnie statystyczne różnice w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

##### *na korzyść DAPA*

- ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (OR=0,91 [95%CI: 0,86; 0,97]);
- ciężkiej hipoglikemii (OR=0,70 [95%CI: 0,50; 0,98]);

- ostrego uszkodzenia nerek (OR=0,71 [95%CI: 0,56; 0,89]);
- raka pęcherza moczowego (OR=0,58 [95%CI: 0,36; 0,93]);

*na niekorzyść DAPA*

- zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia (OR=1,18 [95%CI: 1,06; 1,33], NNH=85 [95%CI: 50; 259]);
- cukrzycowej kwasicy ketonowej (OR=2,25 [95%CI: 1,14; 4,45], NNH=571 [95%CI: 314; 3099]);
- infekcji narządów płciowych (OR=8,51 [95%CI: 4,26; 16,99], NNH=127 [95%CI: 100; 174]).

Różnice pomiędzy DAPA vs PLC nie były istotne statystycznie w częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych: amputacja, złamanie, objawy hipowolemii, infekcje dróg moczowych, nowotwory, rak piersi, nadwrażliwość i zdarzenie wątrobowe;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących z częstością  $\geq 2\%$  w którymkolwiek ramieniu badania (niestabilna dławica piersiowa, ostry zawał mięśnia sercowego, zapalenie płuc).

*Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa*

Ocena efektywności praktycznej (Norhammar 2019)

W badaniu Norhammar 2019 wykazano, że stosowanie dapagliflozyny, w porównaniu do innych leków przeciwcukrzycowych, wiąże się z istotniestatystycznym:

- o 21% mniejszym ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR=0,79 [95%CI: 0,69; 0,92]);
- o 21% mniejszym ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HR=0,79 [95%CI: 0,67; 0,93]);
- o 25% mniejszym ryzykiem zgonów z przyczyn CV<sup>1</sup> (HR=0,75 [95%CI: 0,57; 0,97]);
- o 37% mniejszym ryzykiem zgonu niezależnie od przyczyny (HR=0,63 [95%CI: 0,54; 0,74]).

Wyniki przeglądów systematycznych

Wyniki przeglądu systematycznego Yankach 2024 wykazały, że stosowanie inhibitorów SGLT-2 zmniejsza częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HHF) oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Nie zaobserwowano istotnego zmniejszenia częstości występowania ciężkich niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych (MACE), natomiast stwierdzono istotne zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności z dowolnych przyczyn u pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF) w porównaniu do pacjentów bez tej cechy. Zgodnie z wnioskami autorów inhibitory SGLT2 wykazują korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy u pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM), co uzasadnia ich włączenie do terapii chorych z cukrzycą typu 2.

Przedstawione wyniki w opracowaniu Abdelhady 2024 sugerują, że inhibitory SGLT-2 mogą mieć korzystny wpływ na zmniejszenie ryzyka hospitalizacji związanych z niewydolnością serca i potencjalnie poprawę innych wyników sercowo-naczyniowych u pacjentów z T2DM.

Zgodnie z wynikami przeglądu Sinha 2024 dapagliflozyna była bardziej skuteczna w zapobieganiu migotaniu przedsionków w porównaniu z empagliflozyną. Dapagliflozyna i empagliflozyna, w porównaniu z placebo, wykazały wyższą skuteczność w zapobieganiu niekorzystnym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM). Wg autorów wyniki potwierdzają

---

<sup>1</sup> CV- sercowo-naczyniowe (ang. *cardiovascular*)

korzyści sercowo-naczyniowe wynikające ze stosowania zarówno dapagliflozyny, jak i empagliflozyny u pacjentów z T2DM.

#### Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- analizę w badaniu DECLARE-TIMI 58 przeprowadzono w porównaniu z komparatorem zbiorczym uwzględniającym różne terapie (insulina, metformina, pochodne sulfonilomocznika, inhibitory DPP-4, agonista receptora GLP-1). Nie wskazano szczegółowych danych na temat stosowanych schematów leczenia oraz informacji czy leki były stosowane w monoterapii, czy w skojarzeniu wraz z podaniem ich dawki. W związku z powyższym, trudno ocenić czy stosowane schematy oraz ich dawkowanie w ramieniu placebo stanowiły optymalną, odzwierciedlającą praktykę kliniczną, terapię refundowaną w Polsce;
- wnioskowane wskazanie refundacyjne nie odpowiada w pełni populacji uwzględnionej w badaniu DECLARE-TIMI 58. Do badania kwalifikowali się pacjenci z poziomem HbA1c pomiędzy 6,5% i <12%, klirens kreatyniny  $\geq 60$  ml/min oraz wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego, zdefiniowanym jako obecność choroby CV i/lub co najmniej dwóch czynników ryzyka. Tym samym, badanie DECLARE-TIMI 58 spełnia kryterium wnioskowanego wskazania w zakresie bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, niemniej jednak wnioskowanie wskazanie wymaga co najmniej trzech czynników ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

#### 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 217 641 zł (3 x 72 547 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 oceny opłacalności przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) dla porównania dapagliglozyny jako terapii dodanej do terapii standardowej oraz placebo rozumianym jako kontynuacja dotychczasowego leczenia (optymalizacja leczenia).

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ i pacjent).

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (40-letni).

Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne (koszty zakupu produktu leczniczego Forxiga, koszty leczenia standardowego, koszty podania substancji czynnych, koszty monitorowania poziomu glukozy, koszty leczenia powikłań i zdarzeń niepożądanych).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie DAPA w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego jest droższe i skuteczniejsze:

- ICUR w wariantcie bez RSS wynosi:
  - 48 072 zł/QALY z perspektywy NFZ;
  - 73 407 zł/QALY z perspektywy wspólnej;
- ICUR w wariantcie z RSS wynosi:
  - ██████████ z perspektywy NFZ;
  - ██████████ z perspektywy wspólnej;

Oszacowane wartości ICUR znajdują się poniżej progu opłacalności.

W perspektywie wspólnej w wariantcie z RSS progowa cena zbytu netto względem PLC wynosi ██████████ zł.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że niezależnie od przyjętego scenariusza wnioskowanie z analizy podstawowej nie uległo zmianie.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej produktu leczniczego Forxiga względem standardowej terapii/placebo wyniosło ██████████ z perspektywy NFZ w wariantcie z RSS/bez RSS oraz ██████████ z perspektywy wspólnej w wariantcie z RSS/bez RSS.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Przedstawiono zestawienie kosztów wszystkich refundowanych flozyn, przy uwzględnieniu ██████████ oraz ██████████

Roczny koszt stosowania flozyn na jednego pacjenta wynosi:

██████████  
██████████  
██████████

#### *Ograniczenia*

Istotnym ograniczeniem jest niepewność związana z długoterminową ekstrapolacją wyników efektywności klinicznej DAPA w analizowanym horyzoncie czasowym oraz założenie utrzymywania się w czasie efektu terapeutycznego stosowanych terapii. Dodatkowo charakterystykę wejściową pacjentów w modelu oparto na charakterystyce pacjentów z badania DECLARE, która nie odpowiada zawężonej populacji wnioskowanej.

Dodatkowo proponowane wskazanie dotyczy stosowania leku Forxiga u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą. Należy jednak zauważyć, że zgodnie z wytycznymi PTD 2024 cele indywidualne dotyczące glikemii



mieszczą się w przedziale HbA1c od 6% do 8%. Wnioskodawca w przedstawionych analizach przyjmuje natomiast próg HbA1c  $\geq 7\%$ , co koresponduje z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2024) wskazującymi, że u pacjentów z cukrzycą ogólny cel wyrównania glikemii wyrażony wartością HbA1c wynosi nie więcej niż 7,0% (53 mmol/mol). Jednak ww. założenie nie odpowiada w pełni brzmieniu proponowanego wskazania refundacyjnego w tym zakresie tj. niewystarczająco kontrolowana cukrzyca.

**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 2024 r. poz. 930, 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.*

Badanie DECLARE-TIMI 58 zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności dodania dapagliflozyny do terapii standardowej w porównaniu z placebo, przy czym terapia standardowa była rozumiana jako kontynuacja dotychczasowego leczenia. Trudno jednoznacznie ocenić, czy stosowane schematy oraz dawkowanie w grupie placebo stanowiły optymalną terapię refundowaną. W związku z powyższym zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Niemniej z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia oszacowań w modelu nie wyznaczono ceny zbytu netto leku Forxiga wynikającej z art. 13 zrównującego koszt schematów stosowanych w ramach terapii standardowej.

**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 dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ i pacjent).

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na [redacted] pacjentów w I roku oraz [redacted] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na wzrost wydatków związanych wyłącznie z kosztem wnioskowanego leku o:

– z perspektywy NFZ:

z uwzględnieniem RSS:

- [redacted] w I roku refundacji (wariant minimalny: [redacted]; wariant maksymalny: [redacted])
- [redacted] w II roku refundacji (wariant minimalny: [redacted] wariant maksymalny: [redacted])

bez uwzględnienia RSS:

- ok. 144,2 mln zł w I roku refundacji [redacted]
- ok. 308,49 mln zł w II roku refundacji [redacted]

– z perspektywy wspólnej:

z uwzględnieniem RSS:

- [redacted] w I roku refundacji (wariant minimalny: [redacted]; wariant maksymalny: [redacted])
- [redacted] w II roku refundacji (wariant minimalny: [redacted] wariant maksymalny: [redacted])

bez uwzględnienia RSS:

- ok. 206,01 mln zł w I roku refundacji [redacted]
- ok. 440,69 mln zł w II roku refundacji [redacted]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że z perspektywy NFZ [redacted]

### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca liczebności populacji docelowej, u której oceniany lek będzie stosowany. Istnieje ryzyko, że wielkość populacji może być niedoszacowana, z uwagi na nieprecyzyjne zapisy dotyczące poziomu HbA1c.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

<sup>2</sup> Zgodnie z danymi NFZ z raportów refundacyjnych z 2023 r. pozyskanych przez Wnioskodawcę aktualna liczba chorych leczonych DAPA wynosi 186 068 we wszystkich refundowanych wskazaniach.

## 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.*

Nie dotyczy.

### Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

#### *Rekomendacje kliniczne*

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania (PTD 2024; ADA 2023/2024; ACP 2024; RACGP 2024; ADS 2024; ADA 2023; AACE 2023; ESC 2023).

Leczenie cukrzycy typu 2 w pierwszej kolejności obejmuje stosowanie metforminy, a następnie ewentualne wprowadzenie pochodnych sulfonilomocznika, inhibitorów DPP-4, inhibitorów SGLT-2 oraz agonistów receptora GLP-1, w tym dulaglutytu. Kolejnym krokiem leczenia jest zwykle wprowadzenie insulinoterapii. W zależności od indywidualnych potrzeb pacjentów, zalecane schematy terapeutyczne uwzględniają różnorodne podejścia, z uwzględnieniem czynników takich jak ryzyko sercowo-naczyniowe, niewydolność serca i przewlekła choroba nerek.

Odnalezione wytyczne rekomendują zastosowanie u pacjentów z cukrzycą typu 2, ze stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową o podłożu miażdżycowym (ASCVD), niewydolnością serca lub u których istnieją wskaźniki wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, zastosowanie inhibitorów SGLT2 (w tym kanagliflozyny) i/lub agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) niezależnie od poziomu HbA1c.

Wytyczne PTD 2024 i ADS 2024 za ogólny cel leczenia cukrzycy wskazują utrzymanie poziomu HbA1c na poziomie nieprzekraczającym 7,0% (53 mmol/mol). Zgodnie z wytycznymi PTD 2024, wyniki badań klinicznych z randomizacją wskazują na korzyści związane z redukcją całkowitej śmiertelności, śmiertelności sercowo-naczyniowej oraz poprawą wyników sercowo-naczyniowych i nerkowych w wyniku stosowania niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1 i inhibitorów SGLT2. U pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, wieloma czynnikami ryzyka lub przewlekłą chorobą nerek zaleca się stosowanie flozyn, a w przypadku pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub wieloma czynnikami ryzyka warto rozważyć terapię obiema grupami leków.

W wytycznych ADA 2023 / ADA 2024 wskazano, że agoniści receptora GLP-1 RA i inhibitory SGLT2 w porównywalnym stopniu zmniejszają ryzyko wystąpienia poważnych powikłań sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym u osób z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną ASCVD.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono 17 rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Forxiga w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów, tj. 15 pozytywnych (w tym 4 pozytywne warunkowo) oraz 2 negatywne.

Rekomendacje pozytywne dotyczyły stosowania dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2:

- w terapii dwulekowej:
  - z metforminą (NICE 2016b, HAS 2020, HAS 2015, HAS 2014, SMC 2012, ZN 2021a, CADTH 2024, PBAC 2013);
  - z insuliną (NICE 2016b, NCPE 2015, PBAC 2015, SMC 2014, CADTH 2024);
  - z sulfonilomocznikiem (HAS 2020, HAS 2014, ZN 2021a, CADTH 2024, PBAC 2013);
  - z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (NCPE 2015).
- w monoterapii, gdy metformina jest przeciwwskazana lub nietolerowana (NICE 2016a, NCPE 2015);
- u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (PHARMAC 2019; ZN 2021a).

Rekomendacja negatywna Zn 2018 wynikała z braku dowodów potwierdzających klinicznie istotną poprawę stosowania DAPA w terapii dwulekowej z insuliną w punktach końcowych dotyczących układu sercowo-naczyniowego. Natomiast w rekomendacji PHARMAC 2024 odrzucono możliwość finansowania leku Forxiga wyłącznie ze względów proceduralnych (brak odpowiedniego wniosku).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Forxiga jest finansowany w 9 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), tj. w Bułgarii, Czechach, Estonii, Francji, Holandii, Litwie, Luksemburgu, Rumunii i Węgrzech. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty dzielenia ryzyka.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 9 października 2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.3530.2024.6.EBI), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą 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 wymienionych poniżej: wiek  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość, 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 2024 r. poz. 930, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 7/2025 z dnia 20 stycznia 2025 roku w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2.

**PREZES**

Daniel Rutkowski

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2025 z dnia 20 stycznia 2025 roku w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2;
2. Raport nr OT.423.0.15.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco

kontrolowaną cukrzycą 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 wymienionych poniżej: wiek  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 10 stycznia 2025 r.