



## Rekomendacja nr 3/2025

z dnia 10 stycznia 2025 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 LVEF>50%, z przerostem lewej komory  
serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem  
NT-proBNP  $\geq 300$  pg/ml (lub  $\geq 600$  pg/ml u chorych z migotaniem  
lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami  
choroby w klasie II-IV NYHA**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z LVEF>50%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP  $\geq 300$  pg/ml (lub  $\geq 600$  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, z poziomem odpłatności dla pacjenta 30%, dostępnych w aptece na receptę.

Prezes wskazuje dodatkowy warunek objęcia refundacją, o których mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji) polegający na zastosowaniu dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowity wpływ na budżet płatnika (CAP) na poziomie wydatków z analizy wpływu na budżet w scenariuszu minimalnym.

### Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Forxiga (Dapagliflozyna, DAPA) był oceniany w Agencji we wskazaniach związanych z przewlekłą niewydolnością serca (PNS), ostatni raz w 2023 r. 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  $\geq 300$  pg/ml (lub  $\geq 600$  pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA – które częściowo pokrywa się z aktualnie wnioskowanym wskazaniem. Lek uzyskał wówczas warunkowo pozytywną rekomendację Prezesa Agencji nr 49/2023 [REDACTED].

Forxiga jest obecnie dostępny w refundacji dla dorosłych pacjentów z LVEF  $\leq 50\%$  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 (z frakcją wyrzutową z LVEF  $\leq$ 40%) lub pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF 41-50%). Zatem wnioskowane wskazanie będzie stanowiło rozszerzenie populacji pacjentów objętych obecnie refundacją DAPA. Pacjenci z wnioskowanej grupy mają w ramach refundacji aptecznej dostęp do inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów angiotensyny II, leków betaadrenolityczne, leków moczopędnych, antagonistów aldosteronu.

Wytyczne polskie i zagraniczne w leczeniu pacjentów z PNS z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF  $>$ 50%) zalecają stosowanie diuretyków, antagonistów receptora mineralokortykosteroidowego (MRA), blokerów receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorów konwertazy angiotensyny (ARNI), a także inhibitorów SGLT-2. Oceniana technologia ma być stosowana jako terapia dodana do terapii standardowej.

Analizę kliniczną oparto o wyniki badania DELIVER, porównującego skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny z placebo dodawanych do terapii standardowej (SoC) u dorosłych pacjentów z LVEF $>$ 40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP  $\geq$ 300 pg/ml (lub  $\geq$ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA (populacja ITT; szersza niż wnioskowana). Wyniki dla ITT wskazują w grupie leczonych DAPA na istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego tj. pogorszenie niewydolności serca<sup>1</sup> lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej o 18% w porównaniu do PLC (HR=0,82 (95%CI: 0,73; 0,92)), natomiast w subpopulacji chorych z LVEF $\geq$ 50% redukcja ta była nieco wyższa i wynosiła 23%. Analizując składowe dla tego punktu końcowego, należy jednak zauważyć, że istotną statystycznie przewagę DAPA wykazano jedynie w aspekcie redukcji częstotliwości hospitalizacji z powodu HF (HR=0,79 (95%CI: 0,69; 0,91), a nie odnotowano jej w redukcji pilnych wizyt i ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Do analizy klinicznej włączono także dwa badania rzeczywistej praktyki klinicznej, które wskazują na skuteczność ocenianej technologii (m.in. hospitalizacja z powodu HF wystąpiła u 7,4% pacjentów (Riaz 2023)). Ponadto ujęto również opracowania wtórne, których wnioski są spójne z danymi pochodzącymi z badania DELIVER. W odniesieniu do wnioskowania z analizy klinicznej należy wziąć pod uwagę ograniczenia w tym: brak dowodów naukowych w analizowanej populacji docelowej i konieczność oparcia się na wynikach badania z szerszej populacji niż wnioskowana, niepewność wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania terapii DEPA w okresie dłuższym niż 2,3 roku, w badaniach z efektywności praktycznej znajdowali się także pacjenci z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF).

W przeprowadzonej analizie kosztów użyteczności oszacowane przez Wnioskodawcę wartości ICUR znajdują się poniżej progu opłacalności (perspektywa NFZ wariant z uwzględnieniem RSS ICUR w zależności od przejętego przypadku<sup>2</sup> wynosi [redacted]). Różnica w QALY między analizowaną interwencją, a komparatorem [redacted]. Główna niepewność oszacowań wynika z ograniczeń analizy klinicznej, które przekładają się na strukturę modelu.

<sup>1</sup> Definiowane jako nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu HF

<sup>2</sup> populacja ITT (LVEF  $>$ 40%); subpopulacja LVEF  $\geq$ 50%; założenie refundacji 70% opakowań w ramach wykazu D2.

Według oszacowań analizy wpływu na budżet, objęcie refundacją Forxigi będzie wiązać się ze [REDAKTOWANE] wydatków z perspektywy płatnika publicznego o [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]. Podstawowa niepewność oszacowań związana jest z założeniem dotyczącym liczebności populacji docelowej. Ze względu na ryzyko niedoszacowania populacji zasadne jest wdrożenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy całkowite wydatki z budżetu płatnika na finansowanie ocenianego produktu leczniczego.

Wszystkie odnalezione rekomendacje refundacyjne są pozytywna, jednak dotyczą one wskazania szerszego niż wnioskowane.

Podsumowując, mimo ograniczeń związanych z niepewnością wyników przedłożonych przez Wnioskodawcę analiz, mając na uwadze wykazaną w badaniu DELIVER skuteczność DAPA w zakresie redukcji hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa, można stwierdzić, że DAPA stanowiłaby wartość dodaną w ocenianym wskazaniu.

Mając na uwadze powyższe w tym uwzględniając Stanowisko Rady Przejrzystości Prezes Agencji rekomenduje jak w sentencji.

Jednocześnie Prezes Agencji mając na uwadze obowiązujące w obwieszczeniu Ministra Zdrowia zapisy dla LVEF  $\leq 40\%$  i LVEF 41-50%, w przypadku decyzji o objęciu refundacją empagliflozyny i dapagliflozyny dla LVEF  $> 50$  dostrzega zasadność ujednoczenia wskazań dla flozyn.

### **Przedmiot wniosku**

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

- Forxiga, Dapagliflozinum, Tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., GTIN: 05909990975884; proponowana cena zbytu netto (CZN): [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. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Niewydolność serca (HF) to stan, w którym w wyniku zaburzenia czynności serca dochodzi do zmniejszenia pojemności minutowej (rzutu) serca w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek ustroju bądź właściwa pojemność minutowa jest utrzymywana dzięki podwyższeniu ciśnienia napełniania, co powoduje m.in. ograniczenie tolerancji wysiłku, nadmierne zatrzymywanie w organizmie sodu i wody. Przewlekłą niewydolność serca (PNS) w zależności od przebiegu określa się jako stabilną, pogarszającą się lub niewyrównaną.

Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (HFpEF) to wybiórcze upośledzenie napełniania lewej komory, w wyniku czego pojemność minutowa jest utrzymywana kosztem podwyższonego ciśnienia napełniania. LVEF przyjęto na poziomie  $\geq 50\%$ . Stężenie BNP/NT-proBNP w osoczu wzrasta w dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej oraz w przeroście lewej komory. Zwiększone stężenie BNP/NT-proBNP jest predyktorem niekorzystnego przebiegu choroby, konieczności hospitalizacji oraz zgonu sercowego. Oznaczenia BNP/NT-proBNP mogą – obok oceny klinicznej – służyć do wyodrębnienia chorych z zaawansowaną niewydolnością serca kwalifikujących się do przeszczepu serca.

W HFpEF roczną śmiertelność szacuje się na 5-8%. W związku z licznymi chorobami współistniejącymi chorzy z HFpEF są częściej hospitalizowani i częściej umierają z innych przyczyn niż sercowo-naczyniowe. Nagły zgon sercowy jest przyczyną ~64% zgonów chorych z PNS w II klasie NYHA, ~59% zgonów chorych w III klasie NYHA i ~ 33% w razie IV klasy NYHA.

Wg danych NFZ w 2023 r. z rozpoznaniem niewydolność serca (ICD-10: I50) zidentyfikowano 985 481 dorosłych pacjentów.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wytyczne kliniczne w leczeniu pacjentów z HFpEF zalecają rozważenie włączenia: antagonistów receptora mineralokortykosteroidowego (MRA), blokerów receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorów konwertazy angiotensyny (ARNI), a także inhibitorów SGLT-2. W wytycznych podkreśla się istotność leczenia chorób współistniejących (w tym np. nadciśnienia tętniczego, migotania przedsionków). W kontroli objawów zalecane jest stosowanie diuretyków.

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 2025 r. w refundacji aptecznej pacjenci z PNS mają dostęp do: inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści angiotensyny II, leki beta-adrenolityczne – selektywne, leki moczopędne-pętlowe, antagoniści aldosteronu, inne leki kardiologiczne – iwabradyna.

Za komparator odpowiedni dla analizowanego wskazania uznano kontynuację dotychczasowej terapii standardowej (SoC), w tym stosowanie diuretyków pętlowych, leków z grupy ACEI (lub ARB) i beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów.

Wybór komparatora uznaje się za prawidłowy.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Dapagliflozyna (DAPA) jest bardzo silnym (Ki: 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2).

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

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 analizy oceny skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyna (DAPA) włączono jedno badanie pierwotne z randomizacją DELIVER – w którym porównywano stosowanie DAPA dodanej do terapii

standardowej (DAPA+SoC) z placebo dodanym do terapii standardowej (PLC+SoC)<sup>3</sup>, u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP  $\geq 300$  pg/ml (lub  $\geq 600$  pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA. Populacja tego badania jest szersza od wnioskowanej w zakresie zdefiniowanego poziomu LVEF (subpopulacja z LVEF 50-59 i LVEF  $\geq 60\%$  wyniki dostępne dla pierwszorzędnego punktu końcowego i jakości życia; LVEF  $\geq 50\%$  tylko pierwszorzędowy punkt końcowy). Liczebność populacji ITT wynosiła 6 263 pacjentów (z tego w: EMPA n=3 131<sup>4</sup>; PLC n=3 132<sup>5</sup>). Mediana okresu obserwacji to 2,3 roku. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration oceniono na niskie we wszystkich domenach. W skali Jadad badanie oceniono na wysokiej jakości (maksymalna punktacja; ocena Wnioskodawcy).

Dodatkowo do analizy Wnioskodawcy włączono:

- dwa badania oceniające efektywność praktyczną terapii DAPA we wnioskowanej populacji pacjentów z PNS (Riaz 2023 (N=881 pacjentów) i Riaz 2024 (N=422)). Ocena wg skali NOS 7 pkt (maksymalna możliwa ocena to 9 pkt.) - punkty odjęto ze względu na brak informacji o czasie obserwacji oraz brak wykazania, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania (ocena Wnioskodawcy).
- 13 badań wtórnych (Banerjee 2023, Cheema 2023, Chen 2023, Hasan 2023, Ismayl 2023, Jaiswal 2023, Lin 2022, Lou 2022, NICE 2023, Shah 2024, Treewaree 2023, Usman 2023 i Wang 2022). Ocena jakości w skali AMSTAR 2: przegląd Shah 2024 oceniono na umiarkowanej jakości, natomiast pozostałe otrzymały ocenę niską lub krytycznie niską (ocena Wnioskodawcy).

#### Skuteczność kliniczna

##### DAPA+SoC vs PLC+SoC (DELIVER)

W grupie przyjmującej DAPA+SoC w porównaniu do grupy PLC+SoC wykazano istotne statystycznie różnice w zakresie punktów końcowych:

- pogorszenie niewydolności serca<sup>6</sup> lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej – (pierwszorzędowy, złożony punkt końcowy):

##### *Populacja ITT*

- zmniejszenie ryzyka nieplanowanej hospitalizacja albo pilnej wizyty z powodu niewydolności serca lub wystąpienia zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej o 18% względem PLC: 16,4% DAPA vs 19,5%PLC; HR=0,82 (95% CI: 0,73; 0,92); p<0,001.

##### *Subpopulacja chorych z LVEF $\geq 50\%$*

- redukcja ryzyka o 23% względem PLC: OR=0,77 (95%CI: 0,66; 0,91); p<0,05.

##### *Subpopulacja chorych z LVEF 50-59%*

- redukcja ryzyka o 21% względem PLC: HR=0,79 (95%CI: 0,65; 0,97).

##### *Subpopulacja chorych z LVEF $\geq 60\%$*

- redukcja ryzyka o 22% względem PLC: HR=0,78 (95%CI: 0,62; 0,98).

- hospitalizacja HF lub pilna wizyta HF: zmniejszenie ryzyka wystąpienia hospitalizacji lub pilnej wizyty z powodu niewydolności serca względem PLC o 21%: HR=0,79 (95%CI: 0,69; 0,91); p<0,05.

<sup>3</sup> SoC oparta na stosowaniu diuretyków pętlowych, leków z grupy ACEI (lub ARB) i beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów.

<sup>4</sup> LVEF 50-59% - 1 133 pacjentów (36,2%), LVEF  $\geq 60\%$  - 931 pacjentów (29,7%)

<sup>5</sup> LVEF 50-59% - 1 123 pacjentów (30,7%), LVEF  $\geq 60\%$  - 960 pacjentów (30,7%)

<sup>6</sup> Definiowane jako nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu HF

- hospitalizacja HF: zmniejszenie ryzyka wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca względem PLC o 23%: HR=0,77 (95%CI: 0,67; 0,89);  $p<0,05$ .
- jakość życia (kwestionariusz kardiomiopatii Kansas City (KCCQ – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire<sup>7</sup>)).

#### Populacja ITT

- wskaźniki: KCCQ; KCCQ u chorych żywych; KCCQ-Total Symptom Score; KCCQ-Physical Limitation Score; KCCQ-Clinical Summary Score; KCCQ-Overall Summary Score - uzyskana średnia zmiana wyniku dla każdego z tych wskaźników była na korzyść DAPA w porównaniu z PLC (pomiar od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach). Maksymalna różnica średnich (MD) wynosiła 2,4 (KCCQ-Total Symptom Score i KCCQ u chorych żywych) natomiast w przypadku KCCQ podano współczynnik zwycięstw (WR) który wyniósł 1,1

#### Populacja $\geq 60\%$

- jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ: MD=3,0 pkt. [95%CI: 1,0; 4,9].

We wszystkich ww. populacjach różnica między grupami nie była istotna klinicznie.

Nie odnotowano różnic istotnie statystycznie dla porównania DAPA+SoC vs PLC+SoC w zakresie m.in.:

- zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej i zgonu bez względu na przyczynę;
- pilnej wizyty z powodu niewydolności serca;
- złożonego punktu końcowego dotyczącego oceny funkcjonowania nerek<sup>8</sup>;
- jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ w subpopulacji LVEF 50-59%.

#### Efektywność praktyczna (badania RWE)

U pacjentów leczonych DAPA:

- hospitalizacja z powodu niewydolności serca wystąpiła u 65 pacjentów (7,4%); surowy wskaźnik częstości występowania 0,63 na 100 pacjento-miesiący;
- hospitalizacja niezależnie od przyczyny była raportowana u 334 pacjentów (37,9%); surowy wskaźnik częstości występowania 3,63 na 100 pacjento-miesiący (Riaz 2023);
- infekcja dróg moczowych lub infekcji narządów płciowych (złożony punkt końcowy) wystąpił u 24 pacjentów (5,7%); surowy wskaźnik częstości występowania 0,5 na 100 pacjento-miesiący;
- infekcja dróg moczowych została odnotowana u 20 pacjentów (4,7%), surowy wskaźnik częstości występowania 0,41 na 100 pacjento-miesiący;
- infekcja narządów płciowych wystąpiła u 6 pacjentów (1,4%); surowy wskaźnik częstości występowania 0,12 na 100 pacjento-miesiący (Riaz 2024).

#### Opracowania wtórne

Wnioski płynące z przeglądów systematycznych są spójne z danymi pochodzącymi z badania pierwotnego uwzględnionego w analizie klinicznej. Warto zauważyć, że w publikacji Lou 2022 przedstawiono wyniki dla subpopulacji z LVEF>50% wskazujące w grupie DAPA na istotną statystycznie

<sup>7</sup> KCCQ to 23-elementowy kwestionariusz do oceny stanu zdrowia pacjentów z niewydolnością serca. Składa się z domen: ograniczenia fizyczne, objawy, wiedza na temat objawów niewydolności serca i umiejętności radzenia sobie z nimi, jakość życia oraz ograniczenia w funkcjonowaniu społecznym. Wyższy wynik reprezentuje lepszy wynik, tj. mniej objawów i ograniczeń fizycznych związanych z HF. Zmiana wyniku w czasie o 5 punktów uznawana jest za zmianę istotną klinicznie.

<sup>8</sup> Definicja post hoc: utrzymujący się  $\geq 50\%$  spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyny nerkowej

redukcję zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu HF o 23% w porównaniu do PLC: OR=0,77 [95%CI: 0,66; 0,91], p<0,05.

### *Bezpieczeństwo*

#### DAPA+SoC vs PLC+SoC (DELIVER)

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono wyłącznie dla populacji ITT. W grupie przyjmującej DAPA+SoC w porównaniu do grupy przyjmującej PLC+SoC wykazano istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do pominięcia dawki: OR=0,86 [95%CI: 0,75; 0,99], p=0,04. Ponadto w grupie stosującej DAPA istotnie statystycznie częściej niż w grupie PLC obserwowano zachorowania na COVID-19, a rzadziej zastoinową niewydolność serca.

W zakresie pozostałych punktów końcowych, w tym częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, a także zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu – nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami.

### *Dodatkowe informacje*

ChPL produktu leczniczego Forxiga do zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) zalicza hipoglikemię (podczas jednoczesnego stosowania SU lub insuliny).

### *Ograniczenia*

Główne ograniczenia analizy dotyczą następujących kwestii:

- nie odnaleziono dowodów naukowych w analizowanej populacji dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z: NYHA II-IV, LVEF >50%, powiększeniem lewego przedsionka lub przerostem lewej komory, oraz NT-proBNP  $\geq 300$  pg/ml (w przypadku obecności migotania przedsionków:  $\geq 600$  pg/ml);
- włączone do analizy badania dotyczyły szerszej populacji pacjentów niż wnioskowana;
- w badaniu DELIVER przedstawiono wyniki w dwóch subpopulacjach LVEF 50-59% oraz LVEF>60% dla pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego i dla jakości życia (publikacja Kosiborod 2023);
- w badaniu DELIVER liczebność pacjentów z niewydolności klasy IV NYHA była bardzo niewielka (w sumie 18 pacjentów w całym badaniu, tj. ok. 0,3%) i subpopulację tą połączono w analizie razem z grupą pacjentów z PNS klasy III;
- krótka mediana okresu obserwacji (nieco ponad 2,3 roku);
- ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono tylko w populacji ITT;
- wyniki dla subpopulacji z LVEF>50 były dostępne w przeglądzie systematycznym Lou 2022, którego jakość w skali AMSTAR2 oceniono jako niską;
- w badaniach efektywności praktycznej brali udział również pacjenci z HF rEF (ok 10% Riaz 2023 i 9% Riaz 2024);

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA).

Ponadto należy zauważyć, że trwa proces refundacyjny dla leku Jardiance (empagliflozyna), który może stanowić dodatkowy komparator dla wnioskowanej technologii. W AWA ujęto zestawienie charakterystyk badań DELIVER (dla leku Forxiga) oraz EMPEROR (dla leku Jardiance), a także głównych punktów końcowych.

## 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.

Ocenę opłacalności przeprowadzono dla porównania DAPA+SoC vs SoC z wykorzystaniem analizy kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (30-lat). Przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ), oraz wspólną (NFZ i pacjent). W analizie ujęto koszty: leków, leczenia standardowego; hospitalizacji lub pilnych wizyt związanych z niewydolnością serca; leczenia zdarzeń niepożądanych; opieki terminalnej – w przypadku zdarzeń sercowo-naczyniowych. Uwzględniono stopy dyskontowe 3,5% dla efektów i 5% dla kosztów. Wnioskodawca przedstawił także analizy kosztów-efektywności (CEA).

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy ICUR z perspektywy NFZ w wariantcie z RSS wyniósł dla populacji ITT [redacted] (20 799 zł/QALY bez RSS), populacja LVEF ≥50% [redacted] (21 737 zł/QALY bez RSS), a dla założenia refundacji 70% opakowań w ramach katalogu D2 [redacted] (28 322 zł/QALY bez RSS). W przypadku perspektywy wspólnej w wariantcie z RSS ICUR wyniósł dla odpowiednio [redacted] (31 546 zł/QALY bez RSS), [redacted] (32 739 zł/QALY bez RSS) i [redacted] (31 546 zł/QALY bez RSS). Oszacowane wartości ICUR znajdują się [redacted] progu opłacalności. Różnica w QALY między analizowaną interwencją, a komparatorem wynosi [redacted].

Progowa cena zbytu netto z perspektywy NFZ dla leku Forxiga wynosi [redacted] zł natomiast dla perspektywy wspólnej [redacted] zł. Ceny progowe kształtują się powyżej zaproponowanej ceny zbytu netto, niezależnie od wariantu i perspektywy. Należy zaznaczyć, iż w przypadku refundacji leku w wykazie D2, tj. u chorych powyżej 65 r.ż. progowa cena zbytu netto z perspektywy wspólnej nie zmienia się – modyfikacji ulega natomiast CZN z perspektywy NFZ, która powinna być zbliżona do wartości dla perspektywy wspólnej (przy założeniu refundacji w katalogu D2 u ok. 70-80% chorych z PNS).



W ramach CUA wnioskodawca przedstawił deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W jednokierunkowej analizie wrażliwości największą zmienność względem wyniku podstawowego stwierdzono dla wariantu z RSS dla scenariuszy: alternatywnego rozkładu parametrów przeżycia całkowitego<sup>9</sup> (ICUR max. +37%, min. +3% z perspektywy NFZ i wspólnej); skrócenie horyzontu analizy do 10 lat (ICUR +31% dla perspektywy NFZ i wspólnej). Zmiana pozostałych parametrów nie wpływała istotnie na wynik ICUR.

W analizie probabilistycznej (1 000 symulacji) prawdopodobieństwo, że dodanie produktu DAPA do SoC jest terapią kosztowo opłacalną w wariancie z uwzględnieniem RSS wynosi 96% w perspektywie NFZ, natomiast z perspektywy wspólnej 94%.

#### Ograniczenia

Ograniczenia analizy dotyczą kwestii związanych z przyjętymi założeniami w modelowaniu ekonomicznym, w szczególności w zakresie uwzględnienia wpływu DAPA na przeżycie całkowite pomimo braku istotności parametru w równaniu regresji oraz przyjętymi parametrami użyteczności stanów zdrowia, które mogą nie odpowiadać wartościom obserwowanym w polskiej populacji.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

#### Obliczenia własne Agencji

Agencja przeprowadziła dodatkowe oszacowania związane z procesowanym wnioskiem dla leku Jardiance w zbliżonym wskazaniu oraz wyniki analizy pomijającej DAPA w modelu przeżycia.

Po uwzględnieniu informacji o RSS dla produktu leczniczego Jardiance koszt stosowania leku Forxiga w rocznym horyzoncie:

- z perspektywy NFZ jest [REDAKTOWANE];
- z perspektywy wspólnej jest [REDAKTOWANE]

w stosunku do leku Jardiance.

W ramach analizy nieuwzględniającej wpływu zmiennej związanej z wpływem interwencji na modele parametryczne przeżycia współczynnik ICUR z perspektywy NFZ wyniósł [REDAKTOWANE] zł/QALY [REDAKTOWANE] względem oszacowań Wnioskodawcy), a z perspektywy wspólnej wyniósł [REDAKTOWANE] zł/QALY [REDAKTOWANE] Progowa CZN z perspektywy wspólnej wyniosła [REDAKTOWANE] zł/opak.

#### **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).**

*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 najkorzystniejszych współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

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.*

<sup>9</sup> max. scenariusz 1B – Lognormalny; min. scenariusz 1C – Wykładniczy (Analiza Ekonomiczna Wnioskodawcy, tabela 14 - Współczynniki korekty dla parametrycznych modeli dla zgonów sercowo-naczyniowych w populacji ITT badania DELIVER)

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 z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent). Założono [redacted] odpłatności wnioskowanego leku, rozpowszechnienie DAPA I. rok – [redacted], II. rok – [redacted].

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] pacjentów w I., [redacted] w II. roku analizy w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują wzrost wydatków w kolejnych latach refundacji dla perspektywy:

- NFZ o:
  - [redacted] - wariant z RSS;
  - ok. 12,5 mln zł i 35 mln zł. - wariant bez RSS.
- wspólnej o:
  - [redacted] - wariant z RSS;
  - ok. 20 mln zł. i 56,2 mln zł - wariant bez RSS.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie tylko kosztu leku Forxiga w wariacie z RSS wyniosą z perspektywy NFZ [redacted], natomiast z perspektywy wspólnej [redacted] w II. roku analizy.

Analiza wrażliwości nie wpłynęła na zmianę wnioskowania względem analizy podstawowej, tj. dodanie DAPA do SoC wiąże się z dodatkowymi wydatkami płatnika publicznego. [redacted], a największy wpływ na oszacowania miało przyjęcie [redacted].

#### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy są założenia dotyczące liczebności populacji oraz przyjętych oszacowań [redacted].

Warto też zwrócić uwagę, iż równolegle toczy się postępowanie refundacyjne produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) z zbliżonym do wnioskowanego wskazaniu. Jardiance może zatem stanowić potencjalny komparator dla wnioskowanej technologii, co tym samym zwiększa niepewność dotyczącą przyszłego kształtowania się rynku.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w AWA.

#### 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 cztery wytyczne kliniczne dotyczące leczenia pacjentów z HFpEF (polskie PTK 2022, 2023; europejskie ESC 2021, 2023 i amerykańskie ACC/AHA/HFSA 2022, ACC 2023).

Leki z grupy inhibitorów SGLT-2 są zalecane w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (wytyczne polskie i europejskie: klasa: Ia; amerykańskie: klasa IIa).

### Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono siedem pozytywnych rekomendacji (NICE 2023, SMC 2023, NCPE 2023, HAS 2023, ZIN 2023, G-BA 2023 i PBAC 2023) dotyczących stosowania DAPA u dorosłych pacjentów z PNS z frakcją wyrzutową >40%, tj. populacji szerszej niż wnioskowana.

W rekomendacjach zwraca się uwagę m.in. na dowody z badań klinicznych wskazujące na przewagę DAPA nad PLC w zakresie zmniejszenia łącznego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub prawdopodobieństwa pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Forxiga jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych) najczęściej z poziom refundacji ze środków publicznych

## Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10 października 2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.3531.2024.3.DŻY), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego Forxiga, Dapagliflozinum, Tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., GTIN: 05909990975884, we wskazaniu przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z LVEF>50%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP  $\geq 300$  pg/ml (lub  $\geq 600$  pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, 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), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 2/2025 z dnia 7 stycznia 2025 roku w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozinum) we wskazaniu dot. przewlekłej niewydolności serca.

PREZES

Daniel Rutkowski

*/dokument podpisany elektronicznie/*

**Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2025 z dnia 7 stycznia 2025 roku w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozinum) we wskazaniu dot. przewlekłej niewydolności serca;
2. Raport nr OT.423.0.16.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z LVEF>50%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP  $\geq$  300 pg/ml (lub  $\geq$  600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, Analiza weryfikacyjna”, data ukończenia: 27 grudnia 2024 r.