



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

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Forxiga (dapagliflozinum), tabl. powl., 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909990975884,
 - Forxiga (dapagliflozinum), tabl. powl., 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909990975860,
- 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, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich za odpłatnością 30%.*

Z uwagi na potencjalnie duże obciążenie budżetu płatnika publicznego Rada Przejrzystości proponuje utrzymanie aktualnie obowiązującego instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (ang. heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF; LVEF ≥50%, rozkurczowa niewydolność serca, choroba w której upośledzone jest napełnianie lewej komory, w wyniku czego pojemność minutowa jest utrzymywana kosztem podwyższonego ciśnienia napełniania. Niewydolność serca z umiarkowanie zmniejszoną frakcją wyrzutową (ang. heart failure with mid range ejection

fraction, HFmrEF; LVEF 41–49%) jest postacią zróżnicowaną, obejmującą chorych z dominującą dysfunkcją rozkurczową i towarzyszącą niewielką dysfunkcją skurczową, oraz uprzednio spełniających kryteria niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, a u których poprawiła się kurczliwość.

W ciągu roku umiera 50% chorych w IV klasie NYHA (ang. New York Heart Association). Śmiertelność w całej populacji chorych z PNS (niezależnie od etiologii) wynosi ~10% rocznie. W HFpEF roczną śmiertelność szacuje się na 5-8%. W HFmrEF śmiertelność jest mniejsza niż w HFrEF i podobna jak w HFpEF.

Prawidłowo, jako technologię alternatywną dla dapagliflozyny przyjęto terapię standardową, na którą składają się: diuretyki pętlowe, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi), beta-adrenolityki, antagoniści receptora angiotensyny II (ARB) oraz antagoniści receptora mineralokortykoidów (MRA). Empagliflozyna (produkt Jardiance) jest obecnie przedmiotem procesu refundacyjnego we wskazaniu w zbliżonym do wnioskowanego (pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości i Rekomendacja Prezesa Agencji), stanowi potencjalną technologię opcjonalną dla dapagliflozyny. Inhibitory SGLT2, w tym empagliflozyna są wskazane do stosowania u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną lub z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową przez najnowsze wytyczne AHA-ACC-HFSA 2022 (klasa wskazań IIa).

Dowody naukowe

Do analizy skuteczności włączono jedno międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane badanie DELIVER przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, które oceniało skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny (DAPA, Forxiga) w dawce 10 mg/dobę dodanej do terapii standardowej (terapia typu „add on”) w porównaniu z placebo dodanego do terapii standardowej 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. Zgodnie z wynikami badania DELIVER zastosowanie DAPA w porównaniu z placebo w okresie obserwacji wynoszącym 2,3 roku (mediana) wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (I rzędowy punkt końcowy): 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). W badaniu DELIVER przeprowadzono ocenę złożonego punktu końcowego w podgrupach chorych w zależności m.in. od wieku, płci, poziomu białka NT-proBNP, cukrzycy typu 2, poziomu eGFR czy też poziomu LVEF. Zgodnie z wynikami analizy efekty zastosowania DAPA były spójne we wszystkich predefiniowanych podgrupach chorych. Zastosowanie DAPA w porównaniu z PLC w czasie obserwacji 2,3 roku (mediana) nie wiązało się z IS 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 zastosowanie DAPA w analizowanym okresie (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)), jak również 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 analizy bezpieczeństwa zastosowanie DAPA vs PLC w okresie obserwacji 2,3 roku (mediana) w analizowanej populacji pacjentów wiązało się z IS mniejszą częstością występowania zdarzeń niepożądanych powodujących pominięcie dawki łącznie ($OR= 0,86$ (95%CI: 0,75; 0,99) granica istotności statystycznej). W zakresie pozostałych punktów końcowych takich jak: poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badania. Ponadto wyniki badania DELIVER wskazują, że zastosowanie DAPA było związane z IS mniejszą częstością występowania następujących zdarzeń niepożądanych: zastoinowej niewydolności serca ($OR=0,69$ (95%CI: 0,48; 0,996)) oraz z IS częstszym występowaniem COVID-19 ($OR=1,27$ (95%CI:1,01; 1,61)).

Ze względu na trwający proces refundacyjny dla leku Jardiance (empagliflozyna), który może stanowić potencjalny komparator dla wnioskowanej technologii, porównano badania rejestracyjne dla produktów Forxiga (dapagliflozyna, badanie DELIVER) oraz Jardiance (empagliflozyna, badanie EMPEROR). Kryteria włączenia do badań DELIVER i EMPEROR różnią się w zakresie wieku pacjentów w czasie kwalifikacji: w badaniu DELIVER kwalifikowano pacjentów od 40 r.ż., a w badaniu EMPEROR od 18 r.ż., mediana wieku pacjentów w badaniach nie różni się. Ponadto do badania EMPEROR kwalifikowano pacjentów z poziomem NT-proBNP > 900 pg/ml u chorych z migotaniem przedsionków; podczas gdy w badaniu DELIVER kwalifikowano pacjentów z poziomem NT-proBNP ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem przedsionków. Wyniki obydwu badań wskazują, że zarówno empagliflozyna, jak i dapagliflozyna IS redukują ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (nieplanowana hospitalizacja z powodu niewydolności lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej) w porównaniu z placebo. Natomiast w zakresie zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami obydwu badań DAPA/EMPA w porównaniu z placebo.

Problem ekonomiczny

Lek Forxiga (dapagliflozyna, terapia dodana do postępowania standardowego) porównano z placebo (kontynuacja dotychczasowej terapii). Analizę przeprowadzono w dożywotnym (30-letnim) horyzoncie czasowym. Stosowanie DAPA w miejsce PLC jest droższe i skuteczniejsze.

Wartość ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Forxiga będzie wiązało się ze wzrostem wydatków z perspektywy płatnika publicznego o 20,9 mln PLN w I roku, 58,8 mln PLN w II roku, 89,5 mln PLN w III roku i 96,0 mln PLN w IV roku refundacji. Natomiast w perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent) wydatki wyniosą 31,2 mln PLN, 87,9 mln PLN, 133,7 mln PLN i 143,5 mln PLN odpowiednio w czterech kolejnych latach refundacji. Podstawowym ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca liczebności populacji. Brak uwzględnienia w oszacowaniach zmian w zakresie chorobowości, niepewność danych dotyczących odsetka pacjentów, u których wykonywane jest oznaczenie NT-proBNP oraz potencjalny wzrost oznaczeń w przypadku refundacji DAPA we wnioskowanym wskazaniu, wiążą się z możliwym niedoszacowaniem liczebności populacji docelowej.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących leczenia chorych z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF >40%. Publikacja rekomendacji NICE jest planowana na 21 czerwca 2023 r., zaś rekomendacja niemieckiego komitetu G-BA w sierpniu 2023 r.

W związku z dodatkowym zapisem zlecenia MZ, w którym wskazano, iż w związku z ocenianiem przez Agencję analogicznego wniosku dla empagliflozinum ocena powinna zawierać, opierającą się na wynikach klinicznych, propozycję ujednoliconego wskazania dla obu cząsteczek, w ramach przedmiotowej analizy weryfikacyjnej zanalizowano różnice wnioskowanych wskazań refundacyjnych dla produktów Forxiga (dapagliflozyna) i Jardiance (empagliflozyna) oraz możliwości zmian brzmienia wskazań. Oba leki zarejestrowane są w tożsamym wskazaniu: do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca. Główne różnice dotyczą zakresu stężenia NT-proBNP u pacjentów z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków (≥ 600 pg/ml – badanie DELIVER vs > 900 pg/ml – badanie EMPEROR). Na podstawie opinii większości ekspertów należy je ujednolicić do poziomu powyżej wartości 600 pg/ml.

Główne argumenty decyzji

1. Dodanie dapagliflozyny do standardowego leczenia w proponowanej rozszerzonej populacji chorych z niewydolnością serca jest efektywne klinicznie i kosztowo.
2. Wnioskowane wskazanie stanowi rozszerzenie względem aktualnego wskazania refundacyjnego, zgodne z wytycznymi towarzystw naukowych i opinią ekspertów.
3. Poza flozynami żadne leczenie w grupie docelowej nie jest skuteczne.

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 2023 r., poz. 826), 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.423.0.5.2023 „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”; data ukończenia 4 maja 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy AstraZeneca AB.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB