

Forma patvirtinta
 Valstybinės vaistų kontrolės
 tarnybos prie Lietuvos Respublikos
 sveikatos apsaugos ministerijos
 viršininko 2021 m. lapkričio 12 d.
 įsakymu Nr. (1.72E)1A-1418
 (Valstybinės vaistų kontrolės
 tarnybos prie Lietuvos Respublikos
 sveikatos apsaugos ministerijos
 viršininko 2022 m. d.
 įsakymo Nr. redakcija)

**REKOMENDACIJA DĖL VAISTINIO PREPARATO LIETUVOS RESPUBLIKOS
 SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS VAISTINIŲ PREPARATŲ IR MEDICINOS
 PAGALBOS PRIEMONIŲ KOMPENSAVIMO KOMISIJAI**

Forxiga 5/10 mg plėvele dengtos tabletės

Dapagliflozinas

STV-66

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	AstraZeneca AB
1.2	Registracijos data	2012 m. lapkričio 11 d.
1.3	Paraiškos tipas (pagal vaistinio preparato registracijos tipą, įtvirtintą Direktyvos 2001/83/EB straipsniuose)	<input checked="" type="checkbox"/> 8.3 str. (pilna byla, pagrįsta savais tyrimais) <input type="checkbox"/> 10 a str. (pripažintas medicininis vartojimas) <input type="checkbox"/> 10.1 str. (generinis) <input type="checkbox"/> 10.3 str. (hibridinis)
1.4	Ar vaistinis preparatas įrašytas į Bendrijos retųjų vaistinių preparatų registrą?	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date.
1.5	STV paraiškos pobūdis	<input checked="" type="checkbox"/> Pilna paraiška <input type="checkbox"/> Supaprastinta paraiška
1.6	Pareiškėjo teikiama (-os) kompensuoti vaistinio preparato indikacija (-os) Kodas pagal TLK-10 AM	Forxiga skiriama gydyti suaugusiesiems, sergantiems simptominiu lėtiniu širdies nepakankamumu su sumažėjusia išstūmimo frakcija. TLK kodas – I50.
1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Širdies nepakankamumas su sumažėjusia išstūmimo frakcija (≤40 proc.).
1.7	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas: <ul style="list-style-type: none"> • tiesioginiame palyginime – placebo; 	<input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas <input type="checkbox"/> Netinkamas

1.8 Kitų valstybių atsakingų institucijų atlikto Sveikatos technologijų vertinimo (toliau – STV) išvados

STV agentūros pavadinimas, šalis	STV vertinimas atliktas	Klinikinio vertinimo išvada	Ekonominio vertinimo išvada
Nacionalinis sveikatos ir klinikinės kompetencijos institutas, Didžioji Britanija (angl. <i>National Institute for Health and Care Excellence, NICE</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2021 m. vasario 21 d.	Rekomenduoja dapaglifloziną įprastiniam gydymui simptominiam lėtiniam širdies nepakankamumui su sumažėjusia išstūmimo frakcija (≤ 40 proc.) gydyti kaip papildomą vaistą žmonėms, kurie jau taiko standartinį gydymą (AKFi/ARB/ARNI).	Kaštų naudingumas yra laikomas priimtinu
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2021 m. sausio 6 d.	Rekomenduoja dapaglifloziną kompensuoti kaip priedą prie standartinio gydymo, gydant širdies nepakankamumą su sumažėjusia išstūmimo frakcija (≤ 40 proc.) tik tuo atveju, jei tenkinama toliau nurodyta sąlyga – tik suaugusiesiems, sergantiems Niujorko širdies asociacijos (NYHA) II ir III klasės širdies nepakankamumu, kai taikomas standartinis gydymas – BAB+AKFi/ARB+MRA.	Rekomenduojama kompensuoti, nes tikėtina, jog dapagliflozinas yra kaštams naudingas NYHA II klasėje, bet kaštams ne anudingas NYHA III ir IV klasėse.
Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2022 m. kovo 6 d.	Skirtas suaugusiems simptominiam lėtiniam širdies nepakankamumui su sumažėjusia išstūmimo frakcija gydyti.	Pilnas STV neatliekamas, dapagliflozinas rekomenduojamas kompensuoti

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Širdies nepakankamumas (ŠN) (TLK-10-AM kodas I50) yra klinikinis sindromas, kuriam būdingi tipiniai simptomai (pvz., dusulys, kulkšnių edema, nuovargis) ir požymiai (pvz., padidėjęs jungo venų spaudimas, karkalai plaučiuose ir periferinės edemos). Juos sukelia širdies struktūros ir/ar funkcijos sutrikimas, lemiantis sistolinio tūrio sumažėjimą ir spaudimo širdies ertmėse padidėjimą ramybėje ar krūvio metu.

ŠN skirstomas į tipus pagal kairio skilvelio išstūmimo frakcijos (KSIF) sumažėjimą: ŠN su sumažėjusia KSIF (angl. heart failure reduced ejection fraction, HFrEF) kai KSIF yra < 40 proc.; ŠN

su vidutiniškai sumažėjusia KSIF (angl. heart failure mildly reduced ejection fraction, HFmrEF) kai KSIF yra tarp 40 proc. ir 49 proc.; ŠN su išlikusia KSIF (angl. heart failure preserved ejection fraction, HFpEF), kai KSIF \geq 50 proc.

ŠN paplitimas yra apie 1-2 proc. tarp suaugusių žmonių išsivysčiusiose šalyse, o tarp $>$ 70 metų amžiaus padidėja iki \geq 10 proc. Prospektyvinis stebėjimo tyrimas, atliktas daugelyje Europos šalių (tame tarpe ir Lietuvoje) parodė, kad 1 metų mirtingumas tarp pacientų su HFrEF yra 8,8 proc. Lietuvoje ŠN paplitimas populiacijoje – 2 proc., virš 65 m. $>$ 10 proc., o 2019 m. ŠN sirgo beveik 120 tūkst. gyventojų.

ŠN gydymo tikslai yra pagerinti pacientų klinikinę būklę, funkcinį pajėgumą ir gyvenimo kokybę, išvengti hospitalizavimo ir sumažinti mirštamumą. Hospitalizacijos dėl ŠN išvengimas ir funkcinio pajėgumo gerinimas teikia didžiausią naudą po padidėjusio mirtingumo suvaldymo.

Angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai (AKFi), mineralokortikoidų receptorių antagonistai (MRA) ir beta-adrenoblokatoriai (BAB) pagerina HFrEF sergančių pacientų išgyvenamumą, todėl jų rekomenduojama skirti kiekvienam pacientui, jei nėra kontraindikacijų ir ligonis vaistus toleruoja. Angiotenzino receptorių neprilizino inhibitorius (ARNI), yra pranašesnis už AKFI mažinant mirties ir hospitalizavimo dėl ŠN riziką. Iki šiol nėra vienareikšmiškai įrodyta, kad angiotenzino II receptorių blokatoriai (ARB) sumažina pacientų, sergančių HFrEF, mirštamumą. Diuretikai papildomai su jau minėtais vaistais turėtų būti skiriami esant stazės požymiams. Diuretikų skyrimas turėtų būti koreguojamas atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę. Lietuvoje ARB ŠN gydyti nėra kompensuojami, tačiau AKFI skiriami kiekvienam pacientui nustačius ŠN nepriklausomai nuo NYHA funkcinės klasės. ARNI grupės vaistai skiriami, kai yra II-IV NYHA funkcinės klasės ŠN, kairiojo skilvelio IF yra \leq 35 proc., ir pacientams, kuriems skiriamomis maksimaliomis toleruojamomis AKFi arba BAB dozėmis nepavyksta sukontroliuoti ŠN simptomų. ARNI skiriamas kartu su kitais vaistiniais preparatais nuo ŠN, tačiau jo negalima skirti kartu su AKFI ar ARB grupių vaistais.

Dapagliflozinas yra labai stipraus (K_i – 0,55 nM), selektyvaus ir laikino veikimo natrio ir gliukozės vienakrypčio nešiklio Nr. 2 (SGLT2) inhibitorius. Dapagliflozinui slopinant SGLT2, proksimaliniuose inkstų kanalėliuose iš glomerulų filtrato reabsorbuojama mažiau gliukozės ir kartu mažiau natrio, todėl gliukozė šalinama su šlapimu, pasireiškia osmosinė diurezė. Dėl to veikiant dapagliflozinui daugiau natrio pasiekia distalinius kanalėlius; manoma, kad tai nulemia grįžtamojo ryšio tarp kanalėlių ir glomerulų veiklos sustiprėjimą bei spaudimo glomeruluose sumažėjimą. Dėl šių pokyčių ir osmosinės diurezės sumažėja skysčių perteklius, kraujospūdis, prieškrūvis ir pokrūvis, o tai gali palankiai veikti širdies remodeliavimo procesą.

Paraiškoje teikiama indikacija „Forxiga skiriama gydyti suaugusiesiems, sergantiems simptominiu lėtiniu širdies nepakankamumu su sumažėjusia išstūmimo frakcija“. Dapagliflozinas būtų skiriamas ŠN sergantiems pacientams su sumažėjusia KSIF (\leq 40 proc.) (angl. HFrEF), kurie gauna standartinį gydymą AKFI arba ARNI kartu su BAB ir MRA (jei toleruoja). Toks SGLT2 inhibitorių skyrimas yra nurodytas tarptautinėse Europos Kardiologų draugijos (angl. European Society of Cardiology, ESC) 2021 m. ŠN gydymo gairėse, kurios rekomenduoja šios klasės vaistus skirti visiems pacientams, kurie gauna gydymą AKFI/ARNI, BAB ir MRA, nepriklausomai nuo to ar pacientas serga CD

Šiuo metu Lietuvoje nėra galiojančio ŠN gydymo tvarkos aprašo, tačiau visuotiškai susiformavusi praktika gydymo rekomendacijomis ir įrodymais grįsta praktika laikyti ESC gaires, todėl HFrEF gydymas remiasi jomis. Įvertinus paraiškoje pateiktus duomenys, siūlomo kompensuoti vaistinio preparato dapagliflozino vieta dabartiniame gydymo algoritme atitiktų ESC siūlomą gydymo schemą.

Tiesioginis palyginimas

DAPA-HF – randomizuotas, dvigubai koduotas, kontroliuotas placebo III fazės klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo II-IV funkcinių klasių pagal NYHA pacientai sergantys HFrEF. Iš viso 4744 pacientai atsitiktine tvarka santykiu 1:1 buvo suskirstyti į grupes, kuriai buvo paskirtas dapagliflozinas (N=2373) arba placebo (N=2371). Buvo skiriama fiksuota 10 mg dapagliflozino dozė, kuri buvo skiriama vartoti per burną. Tyrimo pagrindinė (pirminė) veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo rizika vienos iš sudėtinių vertinamųjų baigčių įvykimui: 1. Mirties nuo širdies ir kraujagyslių ligų; 2. Hospitalizavimo dėl ŠN; 3. Skubaus vizito dėl ŠN.

Pacientams taikytas įprastinis HFrEF gydymas. Bendrai tyrime 93,6 proc. vartojo AKFI, ARB arba ARNI grupės vaistus, 96 proc. – BAB, 71 proc. MRA, 93 proc. – diuretiką. Vertinama, kad tyrime dalyvavę pacientai atitinka įprastą klinikinę praktiką Lietuvoje. Nepaisant to, kad AKFi/ARB/ARNI + BAB + MRA derinį vartojo 65,2 proc. tyrimo dalyvių, vertinama, kad MRA vaistas, kuris sąlyginai dažnai gali sukelti nepageidaujamas reakcijas dėl kurios gydymas šiuo preparatu negali būti tęsiamas. Taip pat reikia paminėti, kad AKFi/ARB/ARNI + BAB derinį vartojo 90,1 proc. tyrime dalyvavusių pacientų.

Pirminės baigties analizė rodo, kad dapagliflozinas geriau už placebo apsaugojo nuo pagrindinės sudėtinės vertinamosios baigties, kurią sudarė mirtys nuo širdies ir kraujagyslių ligų bei hospitalizacijos ir skubūs vizitai dėl ŠN (rizikos santykis [RS] = 0,74, 95 proc. pasikliautinis intervalas [PI] 0,65; 0,85, $p < 0,001$). Šis poveikis pasireiškė anksti ir išliko viso tyrimo metu. Įtakos gydomajam poveikiui turėjo visi 3 pagrindinės vertinamosios baigties komponentai.

Kitos svarbios baigtys buvo: sudėtinė baigtis iš mirties nuo širdies ir kraujagyslių ligų bei hospitalizacijos dėl ŠN – dapagliflozinas sumažino bendrą hospitalizacijų dėl ŠN atvejų bei mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų skaičių. Užfiksuota, kad šią sudėtinę baigtį patyrė 16,2 proc. dapagliflozino ir 20,9 proc. placebo grupės pacientų (RS = 0,75, 95 proc. PI 0,65; 0,85, $p < 0,001$); bei bendras (pirmųjų ir pasikartojančių) hospitalizacijų dėl ŠN ir kardiovaskulinės mirties atvejų skaičius – gydymas dapagliflozinu buvo pranašesnis už placebo, nes sumažino bendrą pirmų ir pakartotinių hospitalizacijų dėl ŠN atvejų bei mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų skaičių. Dapagliflozino ir placebo grupėse buvo atitinkamai 567 ir 742 kardiovaskulinės mirties arba hospitalizavimo atvejai dėl ŠN, atitinkamai 16,3 proc. ir 21,6 proc. (dažnio santykis 0,75 [95 proc. PI 0,65; 0,88] $p = 0,0002$).

Pacientų pranešta baigtis – ŠN simptomai. Dapaglifloziną vartojusiems pacientams (palyginus su vartojusiais placebo) nustatytas statistiškai reikšmingas ir kliniškai svarbus palankus poveikis ŠN simptomų Kanzaso kardiomiopatijos klausimyno bendrojo simptomų rodiklio (angl. Questionnaire Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ-TSS) pokyčiui juos įvertinus iš pradžių ir po 8 mėn. dapagliflozino grupėje ši reikšmė buvo $6,1 \pm 18,6$, o placebo – $3,3 \pm 19,2$ (naudos tikimybių santykis – 1,18, 95 proc. PI – nuo 1,11 iki 1,26, $p < 0,001$). Įtakos gautiems rezultatams turėjo retesnis simptomų pasireiškimas ir mažesnė jų našta. Nustatytas palankus poveikis pagal ŠN simptomų palengvėjimą ir jų pasunkėjimo išvengimą.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Vertinimui pateikta kaštų naudingumo analizė, nagrinėjant dapagliflozino kaštų naudingumą, pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu su sumažėjusia išstūmimo frakcija, palyginus su standartine praktika (esamu gydymu).

Tarnyba atliko analizės rezultato perskaičiavimą. Papildomai Tarnyba atliko scenarijų analizę, kuri įrodė, jog net taikant blogiausio atvejo prielaidas, referencinė kaštų naudingumo vertė nėra viršijama.

Gautas analizės rezultatas yra gana pastovus keičiant prielaidas analizėje, taip pat, analizės rezultato pokyčiai nedideli ir vertinant jautrumo analizę. Laikoma, jog dapagliflozinas yra kaštams efektyvus.

Ekonominės analizės rezultatas

Rezultatai	
Kaštų skirtumas	**** eur
Papildomi gyvenimo metai (LY)	****
Papildomi kokybiški gyvenimo metai (QALY)	****
ICER už LY	**** eur/LY
ICER už QALY	**** eur/QALY
Referentinė kaštų naudingumo vertė	**** eur/QALY

ICER – (angl. *incremental cost-effectiveness ratio*) inkrementinis kaštų naudingumo koeficientas; LY – (angl. *life years*) gyvenimo metai; QALY- (angl. *quality adjusted life years*) kokybiški gyvenimo metai.

3. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

- Pacientų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.
- Pacientų organizacijos pozicija nepateikta.

4. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

- Gydytojų specialistų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.
- Gydytojų specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

5. IŠVADA

Rekomenduojama kompensuoti	Rekomenduojama nekompensuoti
Palyginamasis efektyvumas	
<input checked="" type="checkbox"/> 32.1. yra didesnis <input type="checkbox"/> 32.1. iš esmės nesiskiria	<input type="checkbox"/> 33.1. yra mažesnis <input type="checkbox"/> 33.1. yra neįrodytas kaip toks pat <input type="checkbox"/> 33.1 yra neįrodytas kaip didesnis <input type="checkbox"/> 33.1. pateikti duomenys apie palyginamąjį efektyvumą yra netinkami vertinti
Klinikinis veiksmingumas	
<input checked="" type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinikiška praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinikiška praktika

<input type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinikiška praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinikiška praktika
Kaštų naudingumas	
<input checked="" type="checkbox"/> 32.3. atitinka referencinę naudingumo vertę, taikant PGS <input type="checkbox"/> 32.3. gydymo juo kaštai yra mažesni ar tokie patys esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, taikant PGS, lyginant su įprasta klinikiška praktika	<input type="checkbox"/> 33.3. neatitinka referencinės naudingumo vertės Lietuvos Respublikoje <input type="checkbox"/> 33.3. gydymo juo kaštai yra didesni esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, taikant PGS, lyginant su įprasta klinikiška praktika <input type="checkbox"/> 33.3. pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti

6. REKOMENDACIJA

Vadovaujantis Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo, patvirtinto Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. V-159 „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“, punktu

34.1. rekomenduojama kompensuoti vaistinių preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją su skyrimo sąlygomis, taikant PGS, dėl didesnio palyginamojo efektyvumo ir gydymo sukuriama papildomos naudos pacientų sveikatai, lyginant su įprasta klinikiška praktika, ir atitiktis referencinei naudingumo vertei.

7. SIŪLOMOS KOMPENSUOTI TERAPINĖS INDIKACIJOS IR SKYRIMO SĄLYGOS

Terapinės indikacijos

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.

Forxiga skiriama gydyti suaugusiems, sergantiems simptominiu lėtiniu širdies nepakankamumu su sumažėjusia išstūmimo frakcija.

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją su pakeitimais.

Skyrimo sąlygos

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos priimtinos.

Širdies nepakankamumas su sumažėjusia išstūmimo frakcija (≤ 40 proc.).

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos nepriimtinos.