



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wnioski o objęcie refundacją  
i ustalenie urzędowej ceny zbytu  
leków Invokana (kanagliflozyna)  
w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej  
stosowanej w cukrzycy typu 2**  
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-27/2014

Data ukończenia: 28 sierpnia 2014 r.

## Wykaz skrótów

**ACAR** – akarboza

**ADA** – (ang. – *American Diabetes Association*) Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne

**AEs** – (ang. – *Adverse Events*) zdarzenia niepożądane

**Agencja / AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**AKL** – analiza kliniczna

**APD** – analiza problemu decyzyjnego

**AR** – analiza racjonalizacyjna

**AW** – analiza wnioskodawcy

**AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji

**b.d.** – brak danych

**BIA** – (ang. – *Budget Impact Analysis*) analiza wpływu na budżet

**BMI** – (ang. – *Body Mass Index*) wskaźnik masy ciała

**CANA** – kanagliflozyna

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CI** – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

**DAPA** – dapagliflozyna

**DDD** – (ang. – *Defined Daily Dose*) zdefiniowana dawka dzienna

**DIC** – (ang. – *Deviance Information Criterion*) kryterium informacyjne – parametr uwzględniający złożoność i adekwatność modelu MTC

**DPP-4** – (ang. – *Dipeptidyl Peptidase-4*) peptydaza dipeptydylowa IV (dipeptydylopeptydaza)

**eGFR** – (ang. – *Estimated Glomerular Filtration Rate*) wskaźnik przesączania kłębuszkowego

**EKG** – elektrokardiogram

**EMA** – (ang. – *European Medicines Agency*) Europejska Agencja ds. Leków

**EXE** – eksenatyd

**FDA** – (ang. – *Food and Drug Administration*) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

**FPG** – (ang. – *Fasting Plasma Glucose*) zmiana poziomu glukozy na czczo

**GIP** – (ang. – *Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide*) glukozozależny peptyd insulinotropowy

**GLIKL** – gliklazyd, pochodna sulfonilomocznika

**GLIM** – glimperyd, pochodna sulfonilomocznika

**GLP-1** – glukagonopodobny peptyd-1

**GTI** – (ang. – *Genital Tract Infection*) infekcje układu rozrodczego

**HAS** – (fran. – *Haute Autorite de Sante*) Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych

**HbA1c** – (ang. – *Glycated Hemoglobin*) hemoglobina glikowana

**HTA** – (ang. – *Health Technology Assessment*) ocena technologii medycznych

**IGlar** – insulina glargine

**IGT** – (ang. – *Impaired Glucose Tolerance*) upośledzenie tolerancji glukozy

**INS** – insulina

**IVRS** – (ang. – *Interactive Voice Response System*) interaktywny system odpowiedzi głosowej; metoda randomizacji pacjentów do badania klinicznego

**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

**LIR** – liraglutyd

**LSM** – (ang. – *Least Square Mean*) średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów

**LSMD** – (ang. – *Least Squares Mean Difference*) średnia różnica obliczona metodą najmniejszych kwadratów

**MD** – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik

metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

**MET** – metformina

**MHRA** – Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

**MTC** – (ang. – *Mixed Treatment Comparison*) porównanie pośrednie metodą sieciową

**n.d.** – nie dotyczy

**NICE** – (ang. – *National Institute for Health and Care Excellence*) Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych

**NNT** – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

**NPH** – (ang. – *Neutral Protamin Hagedorn*) insulina izofanowa

**ns** – wynik nieistotny statystycznie

**OAD** – (ang. – *Oral Anti-Diabetic Drugs*) doustne leki przeciwcukrzycowe

**OHA** – (ang. – *Hypoglycemic Agents*) doustne leki przeciwcukrzycowe/hipoglikemizujące

**OI** – okres interwencji

**PPAR-γ** – (ang. – *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*) aktywowany przez proliferatory peroksydomów receptor gamma

**PPG** – (ang. – *Postprandial Glucose*) poziom glikemii poposiłkowej

**PSM** – pochodne sulfonilomocznika

**PTD** – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne

**QoL** – (ang. – *Quality of Life*) jakość życia

**RCT** – (ang. – *Randomized Controlled Trial*) randomizowane badanie kliniczne

**Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r., poz. 388)

**RR** – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**RSS** – (ang. – *Risk Sharing Scheme*) instrument dzielenia ryzyka

**SAEs** – (ang. – *Serious Adverse Events*) ciężkie zdarzenia niepożądane

**SAX** – saksagliptyna

**SBP** – (ang. – *Systolic Blood Pressure*) skurczowe ciśnienie krwi

**SE** – (ang. – *Standard Error*) błąd standardowy

**SGLT** – (ang. – *Sodium-Glucose Linked Transporter*) transporter glukozy zależny od sodu

**SITA** – sitagliptyna

**SMBG** – (ang. – *Self Monitored Blood Glucose*) samokontrola stężenia glukozy we krwi

**SOC** – (ang. – *Standard of Care*) terapia standardowa

**SU** – pochodne sulfonilomocznika

**T1DM** – (ang. – *Type 1 Diabetes Mellitus*) cukrzyca typu 1

**T2DM** – (ang. – *Type 2 Diabetes Mellitus*) cukrzyca typu 2

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28

ustawy o refundacji

**TZD** – tiazolidynodion

**UGE** – (ang. – *Urinary Glucose Excretion*) wydzielanie glukozy do moczu

**URPL/URPLWMIpB** – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**UTI** – (ang. – *Urinary Tract Infection*) infekcje układu moczowego

**VLD** – wildagliptyna

**WHO** – (ang. – *World Health Organization*) Światowa Organizacja Zdrowia

**WMD** – (ang. – *Weighted Mean Difference*) średnia ważona

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

---

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.) 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. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503, z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926, z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

---

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>8</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>10</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	10
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	10
2.4. Problem zdrowotny.....	18
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	25
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	25
2.5.2. Status rejestracyjny .....	25
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	26
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>27</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	27
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	27
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	30
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	31
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	36
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	36
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	37
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	39
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	52
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	54
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	54
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	70
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	82
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>88</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	88
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	88
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	95
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	96
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	97
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	97
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	101
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	101
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	107
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	107
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>111</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	111
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	115

---

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	118
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	118
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	121
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	121
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>122</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>122</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>123</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>123</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	123
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	124
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	125
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>126</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>128</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>129</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>133</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>137</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego  
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

07.07.2014 r.

MZ-PLR-460-14713-23/MS/14

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku  
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Leki:

- Invokana (kanagliflozyna), tabl. powl., 30 tabl., 100 mg, kod EAN: 5909991096106;
- Invokana (kanagliflozyna), tabl. powl., 30 tabl., 300 mg, kod EAN: 5909991096168.

Wnioskowane wskazanie:

Leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanagliflozyna może być zastosowana:

• w dwulekowej terapii doustnej:

- w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>,

• w trójlekowej terapii doustnej:

- w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach programu lekowego  
 lek stosowany w ramach chemioterapii:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

30%

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Invokana (kanagliflozyna), tabl. powl., 30 tabl., 100mg, kod EAN: 5909991096106 –                     

Invokana (kanagliflozyna), tabl. powl., 30 tabl., 300mg, kod EAN: 5909991096168 –                     

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK                       NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna  
 analiza ekonomiczna  
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych  
 analiza racjonalizacyjna  
 inne: analiza problemu decyzyjnego



---

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Ul. Iłżecka 24  
02-135 Warszawa

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:*

1. Janssen-Cilag International NV – Invokana (kanagliflozyna), Vokanamet (kanagliflozyna + metformina)

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

Insulina glargine:

1. Sanofi-Aventis – Lantus

Insulina detemir:

1. Novo Nordisk A/S – Levemir, Levemir Penfill

Insulina glulizynowa:

1. Sanofi-Aventis – Apidra

Insulina NPH:

1. Bioton S.A. – Gensulin N
2. Lilly France S.A. – Humulin N, Humulin N Pen
3. Novo Nordisk A/S – Insulatard, Insulatard FlexPen, Insulatard InnoLet, Insulatard NovoLet, Insulatard Penfill, Protaphane, Protaphane FlexPen, Protaphane InnoLet, Protaphane NovoLet, Protaphane Penfill
4. Sanofi-Aventis – Insuman Basal
5. Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A. – Polhumina N

Agoniści receptora GLP-1:

1. Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca EEIG – Byetta (eksenatyd), Bydureon (eksenatyd)
2. Novo Nordisk A/S – Victoza (liraglutyd)
3. Sanofi-Aventis Groupe – Lyxumia (liksysenatyd)

Inhibitory DPP-4:

1. Boehringer Ingelheim Intern. GmbH – Trajenta (linagliptyna), Jentadueto (linagliptyna + metformina)
2. Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG – Komboglyze (saksagliptyna + metformina), Onglyza (saksagliptyna)
3. Merck Sharp & Dohme Ltd. – Januvia (sitagliptyna), Xelvia (sitagliptyna), Ristaben (sitagliptyna), Tesavel (sitagliptyna), Janumet (sitagliptyna + metformina), Efficib (sitagliptyna + metformina), Ristfor (sitagliptyna + metformina), Velmetia (sitagliptyna + metformina)
4. Novartis Europharm Ltd. – Galvus (wildagliptyna), Jalra (wildagliptyna), Xiliarx (wildagliptyna), Eucreas (wildagliptyna + metformina), Zomarist (wildagliptyna + metformina)
5. Takeda Pharma A/S – Vipidia (alogliptyna), Vipdomet (alogliptyna + metformina), Incredync (alogliptyna + pioglitazon)

Inhibitory SGLT-2:

1. Janssen-Cilag International NV – Vokanamet (kanagliflozyna + metformina)
2. Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca EEIG – Forxiga (dapagliflozyna)
3. Boehringer Ingelheim Intern. GmbH – Jardiance (empagliflozyna)

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

**Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu** produktów leczniczych:

- Invokana (kanagliflozyna), tabl. powl., 30 tabl., 100 mg, kod EAN: 5909991096106;
- Invokana (kanagliflozyna), tabl. powl., 30 tabl., 300 mg, kod EAN: 5909991096168

stosowanych jako składnik w dwulekowej terapii doustnej cukrzycy typu 2:

• w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz z BMI  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ,

lub jako składnik trójlekowej terapii doustnej:

• w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz z BMI  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$

wpłynęły do AOTM dnia 8 lipca 2014 r., pismem znak: MZ-PLR-460-14713-23/MS/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosków dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych:

- Analiza problemu decyzyjnego „Kanagliflozyna w terapii cukrzycy typu 2” [redacted] HTA Consulting Sp. z o.o Sp. Komandytowa, Kraków, czerwiec 2014 r.;

- Analiza kliniczna „Kanagliflozyna w terapii cukrzycy typu 2” [redacted] HTA Consulting Sp. z o.o Sp. Komandytowa, Kraków, czerwiec 2014 r.;

- Analiza ekonomiczna „Kanagliflozyna w terapii cukrzycy typu 2” [redacted] HTA Consulting Sp. z o.o Sp. Komandytowa, Kraków, czerwiec 2014 r.;

- Analiza wpływu na budżet „Kanagliflozyna w terapii cukrzycy typu 2” [redacted] HTA Consulting Sp. z o.o Sp. Komandytowa, Kraków, maj 2014 r.;

- Analiza racjonalizacyjna „Kanagliflozyna w terapii cukrzycy typu 2” [redacted] HTA Consulting Sp. z o.o Sp. Komandytowa, Kraków, maj 2014 r.

Powyższe analizy spełniały wymagania określone w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań i nie wymagały uzupełnień.

[Źródło: korespondencja MZ, korespondencja AOTM]

### 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkty lecznicze Invokana (kanagliflozyna) nie stanowiły jeszcze przedmiotu oceny AOTM.

### 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Zestawienie stanowisk i rekomendacji AOTM dotyczących technologii alternatywnych przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
<b>Inhibitory SGLT-2</b>		
<b>Forxiga (dapagliflozyna)</b>		
Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii	Stanowisko RP nr 176/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uznaje za <b>niezasadne</b> objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wnioskowanym wskazaniu. <u>Uzasadnienie:</u> Ograniczeniem analizy klinicznej w omawianym wskazaniu jest fakt, iż do bezpośredniego porównania dapagliflozyny z aktywnym komparatorem jako terapii dodanych do metforminy, przy braku kontroli glikemii w trakcie monoterapii metforminą, odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne, w którym komparatorem była pochodna sulfonilomocznika – glipizyd (Nauck 2011, badanie typu <i>non-inferiority</i> ). Mimo iż jest to wiarygodne badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, o odpowiedniej liczebności chorych i okresie obserwacji, które wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść terapii dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika i metforminy w odniesieniu do większości punktów końcowych, w tym zmiany zawartości hemoglobiny glikowanej HbA1c, hipoglikemii, to przedmiotowa terapia jest znacznie bardziej kosztowna niż w przypadku aktualnej praktyki klinicznej, a profil bezpieczeństwa nie został jeszcze dokładnie poznany (zaobserwowano, że znamienne większe ryzyko w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą w odniesieniu do glipizydu i metforminy występuje w okresie 52 tygodni zarówno dla zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg płciowych, jak i moczowych). Ponadto niepokój budzi fakt, że w badaniach postmarketingowych sprawdzany jest potencjalny wzrost ryzyka nowotworów piersi, pęcherza moczowego i prostaty. Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Forxiga nie jest aktualnie finansowany w krajach UE i EFTA.
<b>Inhibitory DPP-4</b>		
<b>Eucreas (wildagliptyna + metforminy chlorowodorek)</b>		
Eucreas w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek	Stanowisko RK nr 47/14/2010 z dnia 5 lipca 2010 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uznaje <b>za zasadne zakwalifikowanie</b> jako świadczenia gwarantowanego leku Eucreas w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, <b>z odpłatnością 50%</b> . <u>Uzasadnienie:</u> Eucreas jest preparatem złożonym, zawierającym wildagliptynę oraz metforminę w dawkach stosowanych standardowo w praktyce klinicznej, ale tańszym od obu składników podawanych oddzielnie. Wobec tego, oraz w świetle poprzedniej decyzji dotyczącej wildagliptyny, w postaci produktu leczniczego Galvus, Rada uznała za zasadne zakwalifikowanie preparatu Eucreas jako świadczenia gwarantowanego, na tych samych warunkach jak Galvus.
Eucreas w leczeniu cukrzycy typu 2 dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, w skojarzeniu z	Stanowisko RP nr 241/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa <b>za zasadne objęcie refundacją</b> leku Eucreas (wildagliptyna + chlorowodorek metforminy) we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2, u pacjentów którzy nie uzyskali wystarczającej kontroli glikemii mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii, metforminy w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, bądź wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą w postaci oddzielnych tabletek, w ramach wspólnej grupy limitowej dla leków inkretynowych podawanych doustnie. <u>Uzasadnienie:</u> Wnioskowane wskazania do stosowania leku Eucreas są zgodne z najnowszymi zaleceniami

<p>sulfonylomocznikiem (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonylomocznika</p>		<p>Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. W związku ze znacznym wzrostem wydatków związanym z refundacją produktu leczniczego Eucreas, <b>Rada uznaje proponowany instrument podziału ryzyka za daleko niewystarczający.</b></p>
<b>Januvia (sitagliptyna)</b>		
<p>Januvia (sitagliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 2</p>	<p>Stanowisko RK nr 11/03/2009 z dnia 2 lutego 2009 r.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje niefinansowanie</b> ze środków publicznych sitagliptyny (Januvia) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych. <b>Uzasadnienie:</b> Dostępne wyniki badań sitagliptyny potwierdzają jej efektywność kliniczną w odniesieniu do pośrednich punktów końcowych, głównie parametrów biochemicznych w postaci poziomów glikemii i HbA1c, która nie różni się od efektywności pochodnych sulfonylomocznika. Wyniki te oparte są na relatywnie krótkotrwałej obserwacji, co w przypadku przewlekłego charakteru cukrzycy typu 2 nie umożliwia oceny efektywności pod względem twardych punktów końcowych. Sitagliptyna ma odmienny od pozostałych leków obniżających poziom glukozy mechanizm działania, który jednocześnie może mieć wpływ na układ immunologiczny. Wyniki badań wskazują na podwyższone ryzyko infekcji, reakcji nadwrażliwości oraz zaburzeń autoimmunologicznych u pacjentów leczonych sitagliptyną. Zastosowanie schematów zawierających sitagliptynę spowodowałoby znaczny wzrost kosztów terapii cukrzycy typu 2 przy efektywności klinicznej podobnej do innych leków, obecnie stosowanych. Wobec tego nie ma podstaw do finansowania sitagliptyny ze środków publicznych.</p>
<p>Januvia (sitagliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonylomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna)</p>	<p>Stanowisko RK nr 48/14/2010 z dnia 5 lipca 2010 r.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Rada Konsultacyjna uznaje za <b>zasadne zakwalifikowanie</b> jako świadczenia gwarantowanego leku Januvia (sitagliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonylomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, <b>z odpłatnością 50%.</b></p>
<p>Januvia (sitagliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 2 w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2</p>	<p>Stanowisko RP nr 225/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Januvia (sitagliptyna) we wnioskowanym wskazaniu w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom za 30% odpłatnością. Rada wskazuje jednocześnie na konieczność redukcji ceny leku do poziomu, przy którym koszty wnioskowanych terapii – dwu- lub trójlekowej – nie będą znacząco rosły, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i pacjenta w stosunku do leczenia metforminą i/lub pochodnymi sulfonylomocznika. <b>Uzasadnienie:</b> Dostępne wyniki badań terapii z wykorzystaniem leku Januvia (sitagliptyna) potwierdzają efektywność kliniczną w odniesieniu do pośrednich, zastępczych punktów końcowych, nie wykazują natomiast przewagi nad terapiami dotychczas stosowanymi w odniesieniu do ważnych klinicznie punktów końcowych (zawał, udar, niedokrwienie kończyny). Terapia z wykorzystaniem sitagliptyny powodowała istotnie statystycznie większy spadek masy ciała w porównaniu z pochodnymi sulfonylomocznika. Metaanaliza wykazała dobry profil bezpieczeństwa terapii złożonych z wykorzystaniem sitagliptyny w zakresie: zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz hipoglikemii, jednakże wyniki analizowanych RCT nie badały wpływu sitagliptyny na klinicznie istotne związane z cukrzycą punkty końcowe.</p>
<b>Xelevia (sitagliptyna)</b>		
<p>Xelevia (sitagliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonylomocznikiem (trójskładnikowa terapia</p>	<p>Stanowisko RK nr 49/14/2010 z dnia 5 lipca 2010 r.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Rada Konsultacyjna uznaje za <b>zasadne zakwalifikowanie</b> jako świadczenia gwarantowanego preparatu Xelevia (sitagliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonylomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowane tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, <b>z</b></p>

doustna)		<b>odpłatnością 50%.</b>
<b>Trajenta (linagliptyna)</b>		
Trajenta (linagliptyna) we wskazaniu: „leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów”	Stanowisko RP nr 21/2012 z dnia 12 marca 2012 r.	<p><b>Zalecenia:</b> Rada uznaje za <b>niezasadne zakwalifikowanie</b> terapii produktem leczniczym Trajenta (linagliptyna) we wskazaniu: „Leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w monoterapii, u pacjentów, u których kontrola glikemii uzyskana wyłącznie za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych jest niewystarczająca i dla których metformina (MET) jest nieodpowiednia z powodu nietolerancji lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek,</li> <li>- w terapii skojarzonej z MET, kiedy stosowanie wyłącznie MET w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii,</li> <li>- w terapii skojarzonej z sulfonilomocznikiem i MET, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii”, jako świadczenia finansowanego ze środków publicznych.</li> </ul> <p><b>Uzasadnienie:</b> Linagliptyna jest lekiem z grupy DPP-4 stosowanym w leczeniu cukrzycy typu 2 i wykazuje podobną skuteczność kliniczną jak cała grupa DPP-4, natomiast linagliptyna okazała się mniej skuteczna niż metformina. Lek został niedawno zarejestrowany i dane potwierdzające profil bezpieczeństwa są skąpe, tak dla linagliptyny, jak i całej grupy DPP-4. Koszty terapii są wysokie w relacji do osiągniętych efektów klinicznych. Na podstawie analizy wnioskodawcy oszacowano, że w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji koszty związane z lekami przeciwcukrzycowymi znacząco wzrosną w porównaniu do scenariusza istniejącego (brak refundacji DPP-4).</p>
<b>Galvus (wildagliptyna)</b>		
Galvus (wildagliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 24/9/2010 z dnia 12 kwietnia 2010 r.	<p><b>Zalecenia:</b> Rada Konsultacyjna uznaje za <b>zasadne zakwalifikowanie</b> leku Galvus w leczeniu cukrzycy typu 2 jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych z <b>50% odpłatnością.</b></p>
Galvus (wildagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RP nr 233/2013 z dnia 4 listopada 2013 r.	<p><b>Zalecenia:</b> Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Galvus (wildagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej w leczeniu cukrzycy typu 2, <b>pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.</b> Kontynuowanie terapii produktem Galvus może być stosowane powyżej 6 miesięcy jedynie u pacjentów, u których odnotowano korzystną reakcję metaboliczną (zmniejszenie HbA1c o co najmniej 0,5 punktu procentowego w ciągu 6 miesięcy). Lek powinien być dostępny w ramach nowej grupy limitowej z <b>30% odpłatnością</b> dla pacjenta. W związku ze znacznym wzrostem wydatków związanych z refundacją produktu leczniczego Galvus, Rada uznaje proponowany instrument podziału ryzyka za daleko niewystarczający.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> W badaniach klinicznych wysokiej jakości (<i>non-inferiority</i>) wykazano, że zastosowanie wildagliptyny (lek Galvus) w skojarzeniu z metforminą lub z pochodnymi sulfonilomocznika jest nie mniej skuteczne niż pochodnych sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą, mierzone drugorzędowymi punktami końcowymi: stężeniem HbA1c lub poziomem glikemii w surowicy krwi. Analizy pośrednie wskazują także na porównywalną skuteczność wildagliptyny i insuliny skojarzonej z metforminą oraz pochodnymi sulfonilomocznika. Ponadto wildagliptyna charakteryzuje się neutralnym wpływem na masę ciała, pozytywnym wpływem na profil lipidowy oraz zmniejszeniem ryzyka występowania hipoglikemii. Leczenie wildagliptyną powinno być kontynuowane tylko u pacjentów, u których obserwuje się dobrą odpowiedź na leczenie tzn.: redukcję HbA1c o co najmniej 0,5 punktu procentowego w ciągu 6 miesięcy.</p>
<b>Onglyza (saksagliptyna)</b>		



Onglyza (saksagliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 23/8/2010 z dnia 29 marca 2010 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uznaje <b>za zasadne zakwalifikowanie</b> leku saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, <b>z 50% odpłatnością</b> . <u>Uzasadnienie:</u> Saksagliptyna należy do grupy leków działających poprzez układy inkretynowe, o udowodnionym efekcie hipoglikemizującym, z których dwa preparaty (eksenatyd i liraglutyd) były uprzednio zakwalifikowane do finansowania z 50% odpłatnością. W odróżnieniu od poprzednio rekomendowanych leków z grupy inkretyn, wnioskowany preparat jest stosowany doustnie.
Onglyza (saksagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RP nr 224/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna) we wnioskowanym wskazaniu w ramach nowej, wspólnej dla inhibitorów DPP-4, grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z odpłatnością 30%, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku. <u>Uzasadnienie:</u> Dostępne wyniki badań terapii z wykorzystaniem leku Onglyza (saksagliptyna) potwierdzają efektywność kliniczną w odniesieniu do pośrednich, zastępczych punktów końcowych, nie wykazują natomiast przewagi nad terapiami dotychczas stosowanymi w odniesieniu do ważnych klinicznie punktów końcowych (zawał, udar, niedokrwienie kończyny). Saksagliptyna charakteryzuje się udokumentowanym naukowo działaniem hipoglikemizującym. Wpływa również na redukcję masy ciała. Jej dodatkową zaletą jest stosowanie doustne.
<b>Agoniści receptora GLP-1</b>		
<b>Bydureon (eksenatyd)</b>		
Bydureon (eksenatyd) w leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq$ 8% oraz BMI $\geq$ 35 kg/m <sup>2</sup>	Stanowisko RP nr 123/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Bydureon (eksenatyd) we wnioskowanym wskazaniu w ramach nowej grupy limitowej. <b>Zasadne jest zaproponowanie instrumentu podziału ryzyka</b> , polegającego na obniżeniu ceny wnioskowanego produktu leczniczego do poziomu kosztów leczenia insulinami. <u>Uzasadnienie:</u> Dowody naukowe średniej jakości wskazują na umiarkowany wpływ ekstenatydu na drugorzędowe punkty końcowe we wnioskowanym wskazaniu. Eksenatyd jest wymieniany w rekomendacjach niektórych towarzystw naukowych do stosowania w ściśle określonych populacjach, zbliżonych do wnioskowanej.
<b>Byetta (eksenatyd)</b>		
Byetta (eksenatyd) w leczeniu cukrzycy typu 2 - finansowanie ze środków publicznych	Stanowisko nr 32/10/2009 z dnia 11 maja 2009 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje niefinansowanie</b> ze środków publicznych leku Byetta (eksenatydu) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych. <u>Uzasadnienie:</u> Eksenatyd jest nowym lekiem, podawanym w iniekcjach, plasującym się w terapii cukrzycy pomiędzy doustnymi lekami hipoglikemizującymi a insulinami. Eksenatyd wykazuje podobną do insulin skuteczność, mierzoną drugorzędowymi punktami końcowymi: stężeniem HbA1c i poziomem glikemii w surowicy krwi na czczo, ale krótkotrwałe badania kliniczne, w perspektywie przewlekłego schorzenia, jakim jest cukrzyca, nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków dotyczących twardych punktów końcowych ani bezpieczeństwa pacjentów. Eksenatyd jest technologią zdecydowanie droższą od innych strategii leczenia farmakologicznego cukrzycy.
Byetta (eksenatyd) w leczeniu cukrzycy typu 2 w ramach wykazu leków refundowanych	Stanowisko RK nr 11/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje finansowanie</b> ze środków publicznych ekstenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych, <b>z 50% odpłatnością</b> . <u>Uzasadnienie:</u> Eksenatyd jest lekiem należącym do nowej grupy leków działających na mechanizm uwalniania insuliny przez białko GIP. Eksenatyd wykazuje lepszą od pochodnych sulfonilomocznika skuteczność mierzoną drugorzędowymi punktami końcowymi - stężeniem HbA1c i poziomem glikemii w surowicy krwi. W

		światle nowych danych na temat bezpieczeństwa, zawartych w analizie dostarczonej przez wnioskodawcę, w których nie potwierdzono istotnego związku pomiędzy stosowaniem eksenatydu a występowaniem ostrego krwotocznego zapalenia trzustki, Rada Konsultacyjna rekomenduje wpisanie preparatu Byetta (eksenatyd) na listę leków refundowanych. Dla osiągnięcia kontroli nad przepisywaniem tak drogiego preparatu, RK rekomenduje zastosowanie 50% odpłatności.
<b>Victoza (liraglutyd)</b>		
Victoza (liraglutyd) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 20/6/2010 z dnia 15 marca 2010 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uznaje za <b>zasadne zakwalifikowanie</b> leku Victoza (liraglutyd), jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością. <u>Uzasadnienie:</u> Victoza jest lekiem podawanym w iniekcjach podskórnych, należącym do nowej grupy leków – inkretyn, wykazujących lepszą od pochodnych sulfonilomocznika skuteczność w terapii cukrzycy, mierzoną drugorzędowymi punktami końcowymi - stężeniem HbA1c i poziomem glikemii w surowicy krwi. Ze względu na krótkie doświadczenie z omawianym produktem leczniczym Rada proponuje <b>zastosowanie 50% odpłatności</b> i wpisanie na listę leków refundowanych po obniżeniu przez producenta kosztu DDD do poziomu innego leku z grupy inkretyn - eksenatydu.
Victoza (liraglutyd) we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	Stanowisko RP nr 201/2013 z dnia 23 września 2013 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Victoza (liraglutyd) w wnioskowanym wskazaniu w obrębie wspólnej grupy limitowej z długodziałającymi analogami insuliny. Równocześnie Rada zwraca uwagę, że zastosowanie leku powinno być ograniczone do tych pacjentów, u których podczas 6 miesięcznego okresu terapii stwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie, to znaczy uzyskano obniżenie poziomu HbA1c o co najmniej 1% oraz obniżenie masy ciała o co najmniej 3% w stosunku do wartości wyjściowych. <u>Uzasadnienie:</u> Liraglutyd należy do analogów GLP-1. Według dostępnych danych klinicznych leki z tej grupy mogą być stosowane jako leki drugo- i trzeciorzędowe u pacjentów, u których nie udaje się uzyskać właściwej kontroli glikemii przy pomocy leków pierwszorzędowych (metforminy i pochodnych sulfonilomocznika). Dostępne dane wskazują, że analogi GLP-1, w tym liraglutyd może przyczyniać się do redukcji masy ciała pacjentów z nadwagą lub otyłością. W badaniach klinicznych wykazano, że lek wykazuje przewagę nad insuliną glargine pod względem redukcji stężenia HbA1c, BMI a także zmian profilu lipidowego w populacji docelowej. Ponadto liraglutyd okazał się skuteczniejszy od innego analogu GLP-1, eksenatydu pod względem redukcji stężenia HbA1c a także poziomu glukozy na czczo. Profil bezpieczeństwa liraglutytu był porównywalny do komparatorów. Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi liraglutyd (w terapii trójlekowej) powinien być stosowany przez okres dłuższy niż 6 miesięcy u pacjentów, u których podczas terapii stwierdzono istotną odpowiedź na leczenie (redukcję HbA1c co najmniej o 1% oraz redukcję masy ciała co najmniej o 3%).
<b>Insuliny</b>		
<b>Levemir (insulina detemir)</b>		
Levemir (insulina detemir) we wskazaniu pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie	Stanowisko RP nr 146/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne refundowanie</b> leku Levemir u pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych od co najmniej 6 miesięcy insuliną NPH, u których kontrola glikemii nie jest wystarczająca (HbA1c $\geq 8\%$ ), z nawracającymi udokumentowanymi epizodami ciężkich hipoglikemii (w tym nocnych), w obrębie istniejącej grupy limitowej: Hormony trzustki – długodziałające analogi insulin, proponowany <b>poziom odpłatności ustalono na poziomie 30%</b> . <u>Uzasadnienie:</u> Levemir (insulina detemir) należy do grupy insulin o zmodyfikowanych własnościach farmakokinetycznych, zapewniających długotrwałe działanie i jest stosowany w celu uzyskania stałego

		poziomu insuliny w organizmie. Wyniki opublikowanych badań wskazują, że stosowanie insuliny detemir redukuje częstość występowania epizodów hipoglikemii (w tym nocnych) w porównaniu do insuliny NPH. Ponadto u pacjentów, u których barierą w uzyskaniu odpowiedniej kontroli glikemii przy pomocy insuliny NPH są epizody hipoglikemii, zastosowanie insuliny detemir pozwala na jej skuteczniejszą kontrolę.
<b>Levemir Penfill (insulina detemir)</b>		
finansowanie Levemir Penfill (insuliny detemir) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Stanowisko nr 70/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje tymczasowe finansowanie</b> ze środków publicznych insuliny detemir (Levemir Penfill) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: - <b>zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej</b> , w odniesieniu do twardych punktów końcowych; - <b>zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania</b> . <u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dowody z badań naukowych wskazują, że efektywność insuliny detemir (IDet) pod względem kontroli parametrów biochemicznych nie różni się istotnie od innych preparatów, natomiast ma ona nieco lepszy profil bezpieczeństwa i nie wymaga częstego podawania, co powinno poprawić komfort pacjentów oraz stosowanie się do zaleceń. Należy również spodziewać się, że stosowanie IDet zmniejszy potrzebę i koszty stosowania pasków do oznaczania poziomu glukozy. Brak jednak dowodów na skuteczność stosowania IDet w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2, w odniesieniu do twardych punktów końcowych.
finansowanie Levemir Penfill (insuliny detemir) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Opinia RK z dnia 29 marca 2010 r.	Rada Konsultacyjna, na podstawie analizy bezpieczeństwa, wyraża opinię, że <b>nie ma podstaw do zmiany uprzednio wydanego stanowiska</b> Rady Konsultacyjnej nr 70/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. w sprawie finansowania insuliny detemir (Levemir Penfill) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2. W związku z sugestiami, że insulina detemir może zwiększać ryzyko zachorowania na raka, stwierdzamy, że nie przedstawiono żadnych istotnych danych na ten temat.
<b>Lantus (insulina glargine)</b>		
finansowanie Lantus (insuliny glargine) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Stanowisko nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje tymczasowe finansowanie</b> ze środków publicznych insuliny glargine (Lantus) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: - <b>zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej</b> , w odniesieniu do twardych punktów końcowych, - <b>zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania</b> . <u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dowody z badań naukowych wskazują, że efektywność insuliny glargine (IGlar) pod względem kontroli parametrów biochemicznych nie różni się istotnie od innych preparatów, natomiast ma ona nieco lepszy profil bezpieczeństwa i nie wymaga częstego podawania, co powinno poprawić komfort pacjentów oraz stosowanie się do zaleceń. Należy również spodziewać się, że stosowanie IGlar zmniejszy potrzebę i koszty stosowania pasków do oznaczania poziomu glukozy. Brak jednak dowodów na skuteczność stosowania IGlar w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2 w odniesieniu do twardych punktów końcowych.
finansowanie Lantus (insuliny glargine) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Opinia RK z dnia 29 marca 2010 r.	Rada Konsultacyjna, na podstawie analizy bezpieczeństwa, wyraża opinię, że <b>nie ma podstaw do zmiany uprzednio wydanego stanowiska</b> Rady Konsultacyjnej nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. w sprawie finansowania insuliny glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2. W związku z sugestiami, że insulina glargine może zwiększać ryzyko zachorowania na nowotwory, stwierdzamy, że nie przedstawiono jednoznacznych danych na ten temat. Podmiot odpowiedzialny powinien zostać zobowiązany do ponownego przedstawienia analizy bezpieczeństwa stosowania insuliny glargine za 2 lata. Swoją opinię Rada opiera o dane pochodzące z dostępnych badań pierwotnych, jak i stanowisk kluczowych agencji rejestracyjnych (stanowiska EMA i FDA) oraz opinii ekspertów i towarzystw naukowych.
Lantus (insulina glargine), wkłady do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar, we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 oraz leczenie cukrzycy	Stanowisko RP nr 51/2013 z dnia 18 marca	<u>Zalecenia:</u> Rada uważa za <b>zasadne finansowanie</b> ze środków publicznych produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) we wnioskowanych wskazaniach, w ramach grupy limitowej „Hormony trzustki – długodziałające analogi insuliny”. Rada akceptuje zaproponowany przez wnioskodawcę mechanizm podziału



typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat	2013 r.	<p>ryzika.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Opublikowane w piśmiennictwie naukowym wyniki prób klinicznych sugerują, że u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których podawanie insuliny NPH skutkuje suboptymalną kontrolą glikemii (definiowaną jako HbA1c &gt;8%), jej zamiana na podawanie produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) prowadzi do poprawy kontroli glikemii przy zmniejszeniu zagrożenia epizodami hipoglikemii i z niewielką poprawą jakości życia. Pacjenci z cukrzycą typu 1 w wieku od 2 do 6 lat wykazują najwyższą częstość ciężkich epizodów hipoglikemii i zagrożenie zaburzeniami neurokognitywnymi, i z tych względów można się u nich spodziewać korzystnych wyników zastosowania długodziałającego analogu insuliny.</p>
<b>Apidra (insulina glulizynowa)</b>		
Apidra (insulina glulizynowa) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Stanowisko RK nr 69/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje tymczasowe finansowanie</b> ze środków publicznych leku Apidra (insuliny glulizynowej) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej</b>, w odniesieniu do twardych punktów końcowych;</li> <li>- <b>zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.</b></li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dowody z badań naukowych wskazują, że efektywność insuliny glulizynowej pod względem kontroli parametrów biochemicznych nie różni się istotnie od innych preparatów. Natomiast działa ona szybciej i krócej. Istnieje także grupa chorych, u których inne preparaty nie są wystarczająco skuteczne, natomiast działa insulina glulizynowa. Brak jednak dowodów na skuteczność stosowania tej insuliny w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2, w odniesieniu do twardych punktów końcowych.</p>

[źródło: opracowanie własne AOTM, <http://www.aotm.gov.pl/>]

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych wg. ICD-10:

- E10 - Cukrzyca insulinozależna
- **E11 - Cukrzyca insulinozależna (cukrzyca typu 2)**
- E12 - Cukrzyca związana z niedożywieniem
- E13 - Inne określone postaci cukrzycy
- E14 - Cukrzyca nieokreślona

Cukrzyca należy do grupy chorób metabolicznych, których wspólną cechą kliniczną jest podwyższone stężenie glukozy we krwi. Może być ono spowodowane niedostatecznym wydzielaniem insuliny lub upośledzeniem działania insuliny. Konsekwencją tego jest zaburzony metabolizm węglowodanów, białek, tłuszczów a także zwiększone stężenie glukozy we krwi.

U większość chorych na cukrzycę rozpoznany zostaje typ 1 lub 2 (inne typy występują rzadziej). W cukrzycy typu 1 (T1DM, *Type 1 Diabetes Mellitus*; dawniej nazywanej insulinozależną - IDDM, *Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*) stwierdza się upośledzenie wydzielania insuliny, natomiast cukrzyca typu 2 (T2DM, *Type 2 Diabetes Mellitus*; dawniej nazywana insulinozależną - NIDDM, *Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*) charakteryzuje się upośledzeniem wydzielania insuliny i brakiem dostatecznego kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu. [Moczulski 2010]

Tabela 2. Różnicowanie typów cukrzycy

	Typ 1	Typ 2
<b>Patogeneza</b>	Brak insuliny	Względny niedobór insuliny
<b>Budowa ciała</b>	Asteniczna	Najczęściej pykniczna/otyłość (40% przypadków)
<b>Początek choroby</b>	Często nagły (kilka tygodni)	Powolny (kilka miesięcy, lata)
<b>Wiek w chwili wystąpienia hiperglikemii</b>	<35 r.ż. (najczęściej <20 r.ż.)	>35 r.ż.
<b>Objawy kliniczne hiperglikemii</b>	Gwałtownie narastające w ciągu kilku tygodni (chory szuka pomocy lekarskiej)	Dyskretne, często niezauważalne, o miernym nasileniu narastającym w ciągu kilku miesięcy
<b>Acetonuria</b>	Obecna	Brak
<b>Reakcja na pochodne sulfonilomocznika</b>	Brak	Dobra
<b>Leczenie insuliną</b>	Konieczne	Potrzebne tylko w razie wyczerpania rezerw insuliny endogennej
<b>Stężenie peptydu C na czczo</b>	<0,1 nmol/l	Prawidłowe lub podwyższone
<b>Stężenie peptydu C po stymulacji</b>	Brak wzrostu	Wzrost zachowany
<b>Przeciwciała przeciw wyspowe (IAA, GADA, IA-2A)</b>	Wzrost miana	Brak
<b>Liczba czynnych komórek Langerhasa</b>	<10% wartości prawidłowej	Umiarkowanie zmniejszona

[źródło: Szendzielorz-Honisz 2012]

### Postacie graniczne

Rozróżnienie cukrzycy typu 1 i cukrzycy typu 2 często nie jest jednoznaczne. W niektórych przypadkach pewne rozpoznanie typu cukrzycy staje się łatwiejsze w miarę trwania choroby. Postacią, która ma zasadnicze cechy cukrzycy typu 1, lecz przebiega w ten sam sposób co cukrzyca typu 2 (rozwija się powoli i ujawnia się w późniejszym wieku), jest cukrzyca typu LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*). Natomiast postaciami o charakterze cukrzycy typu 2 (poddającymi się przynajmniej w pewnym zakresie leczeniu doustnemu), ale przebiegającymi w sposób przypominający cukrzycę typu 1 (rozwijają się wcześniej), są: cukrzyca typu MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*), utrwalona cukrzyca noworodkowa i cukrzyca mitochondrialna, które zalicza się do tzw. cukrzycy monogenowej, uwarunkowanej mutacją pojedynczego genu. [Szczeklik 2013]

### Epidemiologia

Cukrzyca należy do chorób społecznych (chorobowość przekracza 1% i wciąż wzrasta). Przewiduje się, że w 2030 r. na świecie będzie ~360 mln osób z cukrzycą. Chorobowość zwiększa się we wszystkich grupach

w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

wiekowych. Zjawisko to odzwierciedla tendencję do rozpoznawania choroby w coraz młodszym wieku. Cukrzyca znana stanowi tylko 50-60% przypadków, pozostałe 40-50% to cukrzyca nieznana (nierozpoznana). [Szczeklik 2013]

Ze względu na fakt, że cukrzyca typu 2 stanowi od 90 do 95% przypadków cukrzycy, można przyjąć, że zapadalność i chorobowość na to schorzenie odzwierciedla zapadalność i chorobowość na cukrzycę ogółem. W Polsce obserwuje się wzrost zapadalności na cukrzycę typu 2. Przewiduje się, że trend ten będzie zachowany w kolejnych dekadach. Wzrost zapadalności przypisuje się zmianie trybu życia i rosnącej liczbie osób otyłych. Cukrzycę typu 2 rozpoznaje się u coraz młodszych osób, niemniej jednak zapadalność rośnie z wiekiem (przed 30 r.ż. jest niewielka). [Moczulski 2010]

Według Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF, *International Diabetes Federation*) w Polsce zapadalność na cukrzycę w populacji między 20 z 79 r.ż. wynosi 9,1%, natomiast na świecie 5,1%. Dziś częstość występowania cukrzycy najszybciej rośnie w krajach rozwijających się (zwłaszcza w Indiach).

W przypadku cukrzycy typu 2 chorobowość w Polsce wynosi 1,6-4,7%, średnio 3,5% (wg WHO), na świecie od 1% (Chiny) do >50% (Indianie Pima, niektóre plemiona mikronezyjskie). Zapadalność w Polsce szacuje się na ~200 (na 100 000 osób na rok). Wiek zachorowania wynosi na ogół > 30 r.ż. Umieralność w Polsce szacuje się na ok. 15 na 100 000 osób. Większość zgonów (70%) powodują powikłania sercowo-naczyniowe. [Szczeklik 2013]

### Etiologia i patogeneza

Cukrzyca charakteryzuje się hiperglikemią wywołaną zaburzeniami wydzielania insuliny lub/i działania insuliny. Przyczyny hiperglikemii różnią się istotnie w zależności od typu cukrzycy. Typ 1 cukrzycy jest schorzeniem z autoagresji. Powstawanie hiperglikemii cukrzycy typu 2 jest zjawiskiem bardziej złożonym a jej etiologia ma charakter wieloczynnikowy, powodujący współistnienie insulinooporności i zaburzeń wydzielania insuliny. Jak do tej pory nie zostało do końca wyjaśnione, co powoduje indukcję tych zaburzeń, jednak zakłada się, że mogą mieć na nie wpływ predyspozycje genetyczne oraz czynniki środowiskowe (m. in. otyłość, zwłaszcza brzuszna oraz mała aktywność fizyczna).

### Klasyfikacja

Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA, ang. *American Diabetes Association*) dokonało podziału cukrzycy według przyczyn.

**Tabela 3. Typy cukrzycy według przyczyn – podział wg American Diabetes Association**

Typ cukrzycy	Przyczyna
<b>Cukrzyca typu 1</b>	Charakteryzuje się całkowitą destrukcją komórek $\beta$ wysp trzustkowych, co zwykle prowadzi do bezwzględnego niedoboru insuliny. Może być wywołana procesem immunologicznym lub mieć charakter idiopatyczny.
<b>Cukrzyca typu 2</b>	Główną jej przyczyną jest zmniejszenie wrażliwości tkanek na działanie insuliny (insulinooporność) oraz zaburzenie funkcji wydzielniczej komórek $\beta$ wysp trzustkowych. Charakterystyczny jest pełny zakres tych zaburzeń: od dominującej insulinooporności ze względny niedoborem insuliny, do dominującego upośledzenia wydzielania insuliny z towarzyszącą insulinoopornością.
<b>Cukrzyca o znanej etiologii</b>	Wywołana jest przez różne czynniki: <ul style="list-style-type: none"> <li>- defekty genetyczne funkcji komórek <math>\beta</math>,</li> <li>- defekty genetyczne działania insuliny,</li> <li>- schorzenia zewnątrzwydzielniczej części trzustki,</li> <li>- endokrynopatie,</li> <li>- leki i substancje chemiczne,</li> <li>- zakażenia,</li> <li>- rzadkie postaci cukrzycy wywołane procesem immunologicznym,</li> <li>- inne zespoły genetyczne związane z cukrzycą.</li> </ul>
<b>Cukrzyca ciążowa</b>	-

[Źródło: Korzeniowska 2008]

### Obraz kliniczny

Objawy podmiotowe są zróżnicowane i nieswoiste, zależne od typu cukrzycy i dynamiki jej przebiegu. Ponad połowa przypadków cukrzycy typu 2 przebiega bezobjawowo. Klasyczne objawy cukrzycy widoczne są dopiero przy znacznie podwyższonym stężeniu glukozy we krwi. [Szczeklik 2013]

Cukrzyca typu 2 początkowo jest bezobjawowa. Objawy pojawiają się w następstwie wzrastającego stężenia glukozy we krwi i mogą wystąpić dopiero po kilku latach. Do klasycznych objawów cukrzycy typu 2 zalicza się: osłabienie, spadek masy ciała, zwiększone oddawanie moczu oraz nadmierne pragnienie. Początkowym

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

objawem może być także utrata ostrości wzroku, bóle nóg oraz świąd skóry, często umiejscowiony w okolicy zewnętrznych narządów moczowo-pciowych. U osób bez objawów klinicznych, jednak z czynnikami ryzyka cukrzycy wskazana jest diagnostyka w kierunku cukrzycy typu 2.

Cukrzyca typu 2 jest schorzeniem postępującym, jednak wcześniej wykryta łatwo się leczy przy pomocy diety i leków doustnych. Podawanie insuliny jest zazwyczaj konieczne po kilku latach choroby. Gdy dochodzi do zwiększonego zapotrzebowania na insulinę, skuteczne leczenie cukrzycy zostaje znacznie utrudnione. Cukrzyca może towarzyszyć zmianom skórny, zaburzeniom ze strony narządów zmysłu, układu krążenia, układu pokarmowego, układu moczowego, układu nerwowego oraz układu ruchu. [Moczulski 2010]

### Diagnostyka

W cukrzycy typu 2, inaczej niż w cukrzycy typu 1, przez wiele lat przed pojawieniem się objawów utrzymują się podwyższone stężenia glukozy. Mimo braku objawów klinicznych podwyższone stężenie glukozy zwiększa ryzyko późnych powikłań cukrzycy. W tym bezobjawowym okresie cukrzycę rozpoznaje się na podstawie oznaczenia stężenia glukozy we krwi na czczo lub za pomocą testu doustnego obciążenia glukozą.

Rozpoznanie cukrzycy stawia się na podstawie wartości glikemii. U dorosłych pacjentów schemat diagnostyki cukrzycy opiera się na trzech kryteriach:

- Glikemia na czczo (8 godzin bez jedzenia)  $\geq 126$  mg/dl (dwa wyniki z różnych dni);
- Objawy podwyższonego stężenia glukozy (wielomocz, zwiększone pragnienie i niewytłumaczalny spadek masy ciała) oraz glikemia w przygodnym oznaczeniu  $\geq 200$  mg/dl;
- Stężenie glukozy  $\geq 200$  mg/dl po 2 godzinach w teście doustnego obciążenia 75 mg glukozy rozpuszczonej w wodzie.

Kryteria te nie dotyczą kobiet w ciąży. W przypadku cukrzycy ciąży rozpoznania dokonuje się na podstawie doustnego testu obciążenia 75 mg glukozy. Według WHO do kryteriów rozpoznania zalicza się glikemia na czczo  $\geq 100$  mg/dl lub glikemia po 2 godzinach  $\geq 140$  mg/dl. [Moczulski 2010]

W zaleceniach American Diabetes Association w celu rozpoznania cukrzycy dopuszcza się oznaczenie HbA1c (hemoglobiny glikowanej). Zawartość HbA1c wyraża się jako odsetek całkowitego stężenia hemoglobiny. Stan przedcukrzycowy rozpoznaje się gdy HbA1c wynosi 5,7-6,4%, natomiast cukrzycę przy HbA1c  $> 6,5\%$ . Polskie Towarzystwo Diabetologiczne nie zaleca rozpoznawania cukrzycy na podstawie oznaczenia HbA1c. [Szczeklik 2013]

### Leczenie i cele leczenia

Podstawowym celem leczenia cukrzycy wszystkich typów jest obniżenie stężenia glukozy do wartości zbliżonych do prawidłowych. W cukrzycy typu 1 niezbędne jest stosowanie algorytmu wielokrotnych wstrzyknięć w modelu intensywnej insulinoterapii. Natomiast w cukrzycy typu 2 wskazana jest stopniowa intensyfikacja leczenia w miarę narastania hiperglikemii.

#### Leczenie nefarmakologiczne

W leczeniu hipoglikemizującym stosuje się metody nefarmakologiczne polegające na przekonaniu chorego do prowadzenia tzw. zdrowego stylu życia obejmującego zdrową dietę, aktywność fizyczną oraz zaprzestanie palenia tytoniu. Randomizowane próby kliniczne potwierdzają, że wysiłek fizyczny połączony z dietą umożliwia utratę 5-7% masy ciała oraz redukuje ryzyko przejścia IGT (*Impaired Glucose Tolerance*, upośledzonej tolerancji glukozy) w cukrzycę typu 2 o ponad połowę.

Wskazaniem do rozpoczęcia farmakoterapii w cukrzycy jest brak wyrównania metabolicznego po leczeniu behawioralnym (dieta, aktywność fizyczna, zaprzestanie palenia tytoniu). [Moczulski 2010]

#### Leczenie farmakologiczne

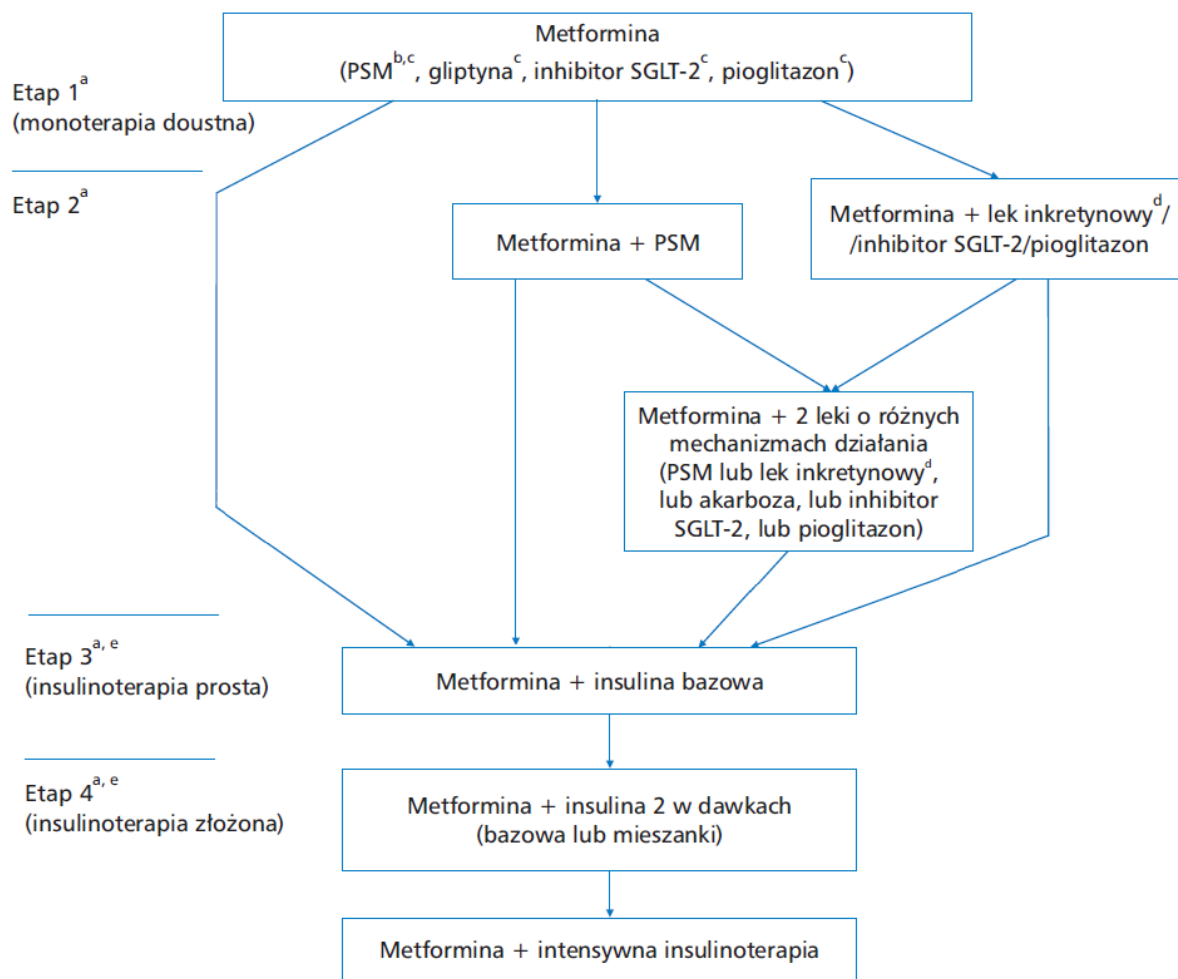
**Doustne leki przeciwcukrzycowe** stosuje się w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, łącząc ze sobą leki doustne różnych grup, leki doustne z lekami inkretynowymi albo leki doustne z insuliną. W chwili rozpoznania choroby pierwszym lekiem doustnym jest metformina. W przypadku osób bardzo szczupłych oraz w przypadku nietolerancji metforminy, można zastosować pochodną sulfonilomocznika albo inhibitor DPP-4.

Do doustnych leków przeciwcukrzycowych zalicza się następujące grupy leków:

- leki hipoglikemizujące:
  - pochodne sulfonilomocznika (PSM/SU) – gliklazyd, glikwidon, glimepiryd, glipizyd, gliburyd
  - pochodne meglitynidu (glinidy) – repaglinid, nateglinid
- leki antyhiperglikemiczne:
  - pochodne biguanidu – metformina

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

- o leki hamujące  $\alpha$ -glukozydazę – akarboza
- o inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4) zwane gliptynami, należące do grupy leków działających na układ inkretny (tzw. inkretyn) – sitagliptyna, linagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna. Do grupy inkretyn należą także agoniści GLP-1 – eksenatyd, liraglutyd, liksysenatyd
- o tiazolidynodiony (TZD) zwane glitazonami, które są agonistami receptorów jądrowych PPAR- $\gamma$  – pioglitazon, rozyglitazon
- o **leki blokujące kotransporter sodowo-glukozowy 2 (SGLT-2)**, odpowiedzialny za wychwyt glukozy z moczu pierwotnego, tzw. flozyny – dapagliflozyna, **kanagliflozyna**, empagliflozyna [Szczeklik 2013]



**Rysunek 1. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2 [Zalecenia PTD 2014]**

PSM – pochodna sulfonylomocznika

<sup>a</sup> – na każdym etapie leczenia zalecana jest modyfikacja stylu życia

<sup>b</sup> – rzadko, ewentualnie u osób szczupłych

<sup>c</sup> – w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do metforminy

<sup>d</sup> – agonista receptora GLP-1 lub inhibitor DPP-4 (gliptyna)

<sup>e</sup> – istnieje możliwość kojarzenia z insuliną także innych (oprócz metforminy) leków przeciwcukrzycowych, zgodnie z ich rejestracją.

**Pochodne sulfonylomocznika** stanowią grupę leków, których wspólną cechą budowy jest występowanie cząsteczki sulfonylomocznikowej i różnych rodników, które decydują o sile i czasie działania. Rola grupy sulfonylomocznikowej polega prawdopodobnie na ułatwianiu wiązania z właściwym miejscem receptora na komórce  $\beta$  trzustki.



w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Pochodne sulfonilomocznika wykorzystuje się przede wszystkim w leczeniu cukrzycy typu 2, choć ze względu na działania niepożądane powoli są one wypierane przez inne leki. W Polsce najczęściej stosuje się pochodne sulfonilomocznika nowej generacji: glimepiryd, gliklazyd i glipizyd, a w wyjątkowych sytuacjach glikenklamid (gliburyd), glikwidon oraz tolbutamid.

**Pochodne meglitynidu** (glinidy) to stosunkowo nowa grupa leków przeciwcukrzycowych o budowie chemicznej przypominającej cząsteczkę meglitynidu, który z kolei jest podobny do glibenklamidu, ale nie zawiera grupy sulfonilomocznikowej. Mechanizm działania pochodnych meglitynidu jest podobny do mechanizmu pochodnych sulfonilomocznika, a więc polega na stymulacji wydzielania insuliny.

**Metformina** w ostatnich latach stała się lekiem pierwszego rzutu w cukrzycy typu 2. Jest to dziś jedyna **pochodna biguanidu** stosowana w leczeniu tej choroby. Działanie metforminy wiąże się z wpływem na kinazę białkową aktywowaną przez monofosforan adenozyiny (ważny enzym uczestniczący w regulacji homeostazy energetycznej komórki). Prowadzi to do zahamowania glukoneogenezy, głównego czynnika odpowiedzialnego za wartość glikemii na czczo. Lek na ogół nie powoduje zwiększenia wydzielania insuliny, choć niedawno wykazano, że pobudza wydzielanie GLP-1.

**Akarboza (inhibitor  $\alpha$ -glukozydazy)** hamuje aktywność  $5\alpha$ -glukozydazy, która odpowiada za rozkład cukrów złożonych i dwucukrów do monosacharydów. Ponieważ węglowodany ulegają absorpcji z przewodu pokarmowego w postaci monosacharydów, zahamowanie aktywności  $5\alpha$ -glukozydazy prowadzi do zmniejszenia ich wchłaniania, co wiąże się z mniejszą glikemią poposiłkową.

Leki o mechanizmie działania opartym na **efekcie inkretynowym** (czyli efekcie większego wydzielania insuliny po doustnym podaniu glukozy w porównaniu z podaniem dożylnym; za efekt odpowiedzialne są hormony przewodu pokarmowego tzw. inkretyny) – po wykazaniu korzystnego działania inkretyny GLP-1 w cukrzycy typ 2 powstały dwie nowe grupy leków:

1. stymulujące receptor GLP-1 (agoniści GLP-1), odporne na DPP-4;
2. inhibitory DPP-4, zwiększające stężenie endogennego GLP-1.

Mechanizm działania **agonistów peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1)** w cukrzycy typu 2 wynika z odtworzenia upośledzonego w tej chorobie efektu inkretynowego. Leki te wpływają na glikemię powodując:

- poprawę funkcji komórek  $\beta$  (przywrócenie ich wrażliwości na glukozę, zwiększenie wydzielania insuliny),
- hamowanie wydzielania glukagonu przez komórki  $\alpha$  trzustki,
- spowolnienie opróżniania żołądka.

Druga grupa leków o mechanizmie działania opartym na efekcie inkretynowym to **inhibitory peptydazy dipeptydylowej (DPP-4)**, które hamują działanie tego enzymu, który szybko i skutecznie degraduje GLP-1. Dzięki zahamowanej aktywności DPP-4 można wydłużyć okres półtrwania endogennego GLP-1, a w efekcie zwiększyć ilość GLP-1 w organizmie i nasilić jego działanie biologiczne. W wyniku zwiększenia stężenia GIP i GLP-1 inhibitory DPP-4:

- poprawiają wrażliwość komórek  $\beta$  trzustki na glukozę, co skutkuje wydzielaniem większej ilości insuliny pod wpływem glukozy,
- poprawiają wrażliwość komórek  $\alpha$  trzustki na glukozę, co prowadzi do wydzielania glukagonu w ilościach bardziej dostosowanych do stężenia glukozy,
- zwiększają współczynnik insulina-glukagon w czasie hiperglikemii, co przekłada się na mniejsze wytwarzanie glukozy przez wątrobę na czczo i po posiłku, a w konsekwencji na zmniejszenie glikemii.

**Tiazolidynodiony** zmniejszają insulinooporność, aktywując receptor aktywowany proliferatorami peroksydomów typu  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ). Obecnie w leczeniu cukrzycy typu 2 wykorzystuje się dwa leki z tej grupy: pioglitazon i rozyglitazon. [Moczulski 2010]

Nową grupą leków w leczeniu cukrzycy 2 są **inhibitory glukozowo-sodowego transportera 2 (SGLT-2)**. Transportery te zlokalizowane są w cewkach bliższych nefronu i odpowiadają za resorpcję około 90% glukozy z moczu. Blokada tego układu transportującego prowadzi do glukozurii (obecności glukozy w moczu) i obniżenia glikemii. Poza obniżaniem glikemii inhibitory SGLT-2 powodują też redukcję masy ciała i ciśnienia tętniczego. [Przybyśławski 2013]

Gdy leczenie skojarzone lekami doustnymi lub lekami doustnymi i agonistami GLP-1 jest nieskuteczne, należy rozpocząć **insulinoterapię**.

w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Insulina działa anabolicznie, wpływając na gospodarkę węglowodanową, tłuszczową i białkową. Jest jedynym znanym hormonem, który skutecznie obniża stężenie glukozy w surowicy, dlatego jej bezwzględny lub względny niedobór wiąże się z hiperglikemią. Niewątpliwie do ujawnienia się niedoboru insuliny przyczynia się wzrost insulinooporności, jednak u chorych na cukrzycę typu 2 to postępujące pogarszanie się zdolności komórek  $\beta$  trzustki do wydzielania insuliny jest głównym mechanizmem progresji choroby. W zaawansowanych stadiach konieczne jest uzupełnianie tego hormonu. Insulina jest lekiem pierwszego rzutu m.in. w leczeniu cukrzycy typu 1, jednak w przypadku cukrzycy typu 2 wskazania do insulinoterapii są bardziej skomplikowane. Uważa się, że insulinę powinno się włączać do leczenia dopiero, gdy HbA1c przekroczy 7% mimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek leków doustnych.

W Polsce stosuje się właściwie wyłącznie biosyntetyczne insuliny ludzkie i analogi insuliny. Analogi insuliny to peptydy o budowie prawie identycznej z insuliną ludzką. Poddane niewielkim modyfikacjom zmieniającym ich farmakokinetykę zachowują jednak pełne działanie biologiczne. [Moczulski 2010]

**Tabela 4. Rodzaje insuliny ludzkiej i ich analogów [Szczeklik 2013]**

Rodzaj	Preparat	Działanie		
		początkowe	maksymalne	zakres
Analogi insuliny szybko działające	aspart	10-20 min	1-3 h	3-5 h
	glulizyna	10-20 min	1-2 h	3-5 h
	lispro	15 min	40-60 min	3-5 h
Insuliny krótko działające	neutralna	30 min	1-3 h	6-8 h
Insuliny średnio długo działające	izofanowa (NPH)	0,5-1,5 h	4-12 h	18-20 h
Analogi insuliny długo działające	detemir	1,5-2 h	3 (4)-14 h	≤24 h
	glargine	1,5-2 h	bezszczytowa	24 h

Najszybciej i najkrócej działają szybko działające analogi insuliny ludzkiej. Szybkie wchłanianie pozwala na wstrzykiwanie tuż przed, podczas a nawet po posiłku, natomiast krótki czas działania umożliwia zmniejszenie liczby posiłków. Analogi długo działające dobrze naśladują podstawowe wydzielanie insuliny, co ułatwia prowadzenie intensywnej insulinoterapii.

W leczeniu cukrzycy typu 2, u osób starszych i mniej sprawnych, często stosowane są mieszanki insulinowe (insuliny złożone, dwufazowe). Wyróżnia się: mieszaniny szybko działającego analogu insuliny z zawieszoną protaminową tego analogu oraz mieszaniny krótko działających insuliny z ludzką insuliną izofanową (NPH – ang. *Neutral Protamin Hagedorn*) o pośrednim czasie działania.

**Insulinoterapia prosta** to skojarzone leczenie lekami doustnymi (zwykle metforminą) i insuliną podstawową (o przedłużonym okresie działania lub długo działającym analogiem), natomiast **insulinoterapia złożona** opiera się na stosowaniu mieszanek insulinowych i intensywnej insulinoterapii. Stosowanie mieszanek insulinowych jest podstawowym modelem insulinoterapii cukrzycy typu 2. **Intensywna insulinoterapia** to metoda wielokrotnych wstrzyknięć insuliny w ciągu doby. [Szczeklik 2013]

### Przebieg naturalny i rokowanie

Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się dynamicznym przebiegiem postępującym od dominującej insulinooporności do wyczerpania możliwości wydzielniczych komórek  $\beta$ . Kiedy to nastąpi skuteczne jest wdrożenie (oprócz leków poprawiających insulinooporność) także leków pobudzających wydzielanie insuliny. W przypadku nieskuteczności doustnych leków przeciw cukrzycowych wymagane jest leczenie insuliną. Niewyrównanie metabolizmu zagraża szybszym rozwojem przewlekłych powikłań. [Szczeklik 2013]

### Powikłania

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością wielu narządów, szczególnie oczu, nerek, serca i naczyń krwionośnych. Najczęściej spotykane powikłania cukrzycy dzieli się na dwie grupy – ostre i przewlekłe.

Do ostrych powikłań cukrzycy zalicza się: kwasicę i śpiączkę ketonową, zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny, kwasicę mleczanową oraz hipoglikemię polekową. [PTD 2013]

Przewlekłe powikłania cukrzycy dzieli się na powikłania mikro- i makroangiopatyczne. Do powikłań mikroangiopatycznych zalicza się: powikłania oczne, powikłania nerkowe oraz neuropatię cukrzycową. Powikłania makroangiopatyczne związane są głównie z przyspieszonym rozwojem miażdżycy. [Szczeklik 2013]

**Tabela 5. Definicje i charakterystyka ostrych oraz przewlekłych powikłań cukrzycowych**

Ostre powikłania cukrzycy	Przewlekłe powikłania cukrzycy
<p><b>Kwasica i śpiączka ketonowa</b> – ostry zespół zaburzeń przemiany węglowodanowej, tłuszczowej, białkowej oraz gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo-zasadowej, powstających w wyniku nagłego i znaczącego niedoboru insuliny. Charakterystyczną cechą jest obecność ciał ketonowych w surowicy i w moczu.</p>	<p><b>Powikłania oczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Retinopatia cukrzycowa</b> – należy do grupy powikłań ocznych. W etiologii choroby podstawowe znaczenie mają hiperglikemia i nadciśnienie tętnicze.</li> <li>• <b>Inne powikłania oczne</b> – w tym: porażenie nerwów czaszkowych, zaburzenia refrakcji, zaćma oraz jaskra wtórna krwotoczna.</li> </ul>
<p><b>Hipoglikemia polekowa</b> – zmniejszenie glikemii &lt;3,0 mmol/l (55 mg/dl), niezależnie od występowania objawów hipoglikemii, które mogą się pojawiać przy mniejszych wartościach glikemii (częściej w długotrwałej, dobrze wyrównanej cukrzycy typu 1) lub występować, gdy glikemia przekracza jeszcze 5,6 mmol/l (100 mg/dl), ale gwałtownie się zmniejszyła.</p> <p><u>Podział hipoglikemii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Łagodna – chory sam potrafi ją opanować, przyjmując dodatkowy pokarm, zjadając kostkę cukru lub wypijając słodzony płyn.</li> <li>• Umiarkowana – wymaga pomocy drugiej osoby, która poda dodatkowy pokarm, cukier prosty lub wstrzyknie glukagon.</li> <li>• Ciężka – z utratą przytomności, wymaga hospitalizacji.</li> </ul>	<p><b>Nefropatia cukrzycowa</b> (cukrzycowa choroba nerek) – to czynnościowe i strukturalne uszkodzenie nerek, rozwijające się w wyniku przewlekłej hiperglikemii.</p> <p>Rozwój nefropatii cukrzycowej zależy od czasu trwania cukrzycy, stopnia niewyrównania gospodarki węglowodanowej, towarzyszącego nadciśnienia tętniczego i czynników genetycznych. W następstwie działania czynników metabolicznych, hemodynamicznych oraz cytokin i mediatorów zapalenia dochodzi do zmian w błonie podstawowej prowadzących do zmniejszenia jej ładunku ujemnego i zwiększenia porów. Jednocześnie dochodzi do wzrostu ciśnienia wewnątrzkomórkowego wskutek hiperglikemii. Klinikowym objawem tych nieprawidłowości jest zwiększenie przesączania albuminy, początkowo w postaci mikroalbuminurii a następnie jawnego białkomoczu. Z upływem czasu dochodzi do szklwienia kłębuszków, włóknienia tkanki śródmiąższowej i rozwoju niewydolności nerek.</p>
<p><b>Zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny</b> – ostry zespół zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej oraz w mniejszym stopniu przemiany węglowodanowej, tłuszczowej, białkowej, spowodowany nagłym niedoborem insuliny, rozwijający się najczęściej u chorych na cukrzycę typu 2 z zachowanym resztkowym wydzielaniem insuliny, zwykle pod wpływem czynnika wywołującego. Charakteryzuje się znaczną hiperglikemią, zwiększoną osmolalnością osocza i znacznym odwodnieniem.</p>	<p><b>Neuropatia cukrzycowa</b> – jest najczęstszym przewlekłym powikłaniem cukrzycy. Częstość występowania waha się w zależności od badanej populacji od 5 do 100%. Duży rozrzut jest najprawdopodobniej spowodowany małą precyzją metod diagnostycznych.</p> <p>Neuropatia cukrzycowa jest przyczyną silnych dolegliwości, znacząco pogarsza jakość życia chorych i jest uznanym czynnikiem ryzyka rozwoju między innymi zespołu stopy cukrzycowej oraz nagłego zgonu. W etiologii neuropatii cukrzycowej największe rolę odgrywa hiperglikemia, uruchamiająca pozostałe mechanizmy patogenetyczne.</p>
<p><b>Kwasica mleczanowa</b> – kwasica metaboliczna z dużą luką anionową i ze stężeniem kwasu mlekowego w surowicy &gt;5 mmol/l, rozwijająca się wskutek nasilenia beztlenowej przemiany glukozy.</p>	<p><b>Zespół stopy cukrzycowej</b> – owrzodzenie lub destrukcja tkanek głębokich stopy u chorych na cukrzycę oraz występowanie zaburzeń neurologicznych i choroby naczyń obwodowych w kończynach dolnych o różnym stopniu zaawansowania.</p>
	<p><b>Powikłania makroangiopatyczne</b> – chorych na cukrzycę typu 2 lub 1 z mikroalbuminurią traktuje się jako obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Cukrzyca znacznie przyspiesza rozwój miażdżycy i jest jej niezależnym czynnikiem ryzyka.</p> <p>Istotną rolę w rozwoju miażdżycy u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej odgrywa insulinooporność oraz dyslipidemia aterogenna.</p> <p><b>Zmiany skórne</b> – występują u 25-30% chorych na cukrzycę. Spowodowane są zaburzeniami metabolicznymi (glikacja, dyslipidemia) i naczyniowymi (mikroangiopatia) oraz neuropatią (zaburzenia potliwości, świąd, przeczulica).</p> <p><u>Postaci zmian skórnych:</u> zmiany zanikowe skóry, pęcherzyca cukrzycowa, tłuszczowate obumieranie skóry, rumieniec cukrzycowy, plamica cukrzycowa, cukrzycowa twardzina obrzękowa, zakażenia skóry, złogi lipidowe, rogowacenie ciemne.</p> <p><b>Zmiany stawowe</b> – przyczynami zmian stawowych</p>



w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Ostre powikłania cukrzycy	Przewlekłe powikłania cukrzycy
	<p>w cukrzycy mogą być: nadmierna aktywność czynników wzrostowych i zwiększona przepuszczalność naczyń, a przede wszystkim glikacja kolagenu.</p> <p><u>Postaci zmian stawowych:</u> zespół ograniczonej ruchomości stawów (cheiroartropatia), zespół cieśni nadgarstka, choroba Dupuytrena (przykurcz rozciągnięta dłoniowego), staw Charcota (neuroartropatia).</p> <p><b>Zmiany kostne</b> – u chorych na cukrzycę dominuje zmniejszenie masy kostnej (osteopenia, osteoporoza), ale zdarzają się też przerosty kostne (hiperostozy).</p> <p><b>Zaburzenia psychologiczne i psychiczne</b> – wpływ cukrzycy na stan psychiczny chorego zależy od jego wieku i ogólnego stanu zdrowia. Najczęściej występują: depresja i nerwica lękowa.</p>

[Źródła: Moczulski 2010, zalecenia PTD 2013]

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 6. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

Nazwy, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	Invokana, tabl. powł., 30 tabl., 100 mg, kod EAN: 5909991096106 Invokana, tabl. powł., 30 tabl., 300 mg, kod EAN: 5909991096168
Substancja czynna	kanagliflozyna
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	<p>SGLT-2, ulegający selektywnej ekspresji w kanalikach nerkowych, jest w głównej mierze odpowiedzialny za wchłanianie zwrotne filtrowanej glukozy ze światła kanalików. U pacjentów z cukrzycą występuje zwiększone zwrotne wchłanianie glukozy, co może wpływać na utrzymujące się podwyższone stężenia glukozy. Kanagliflozyna jest doustnym czynnikiem hamującym SGLT-2. Poprzez hamowanie SGLT-2, kanagliflozyna zmniejsza reabsorpcję przefiltrowanej glukozy i zmniejsza próg nerkowy dla glukozy (<math>RT_G</math>) i w ten sposób zwiększa UGE, co skutkuje u pacjentów z cukrzycą typu 2 zmniejszeniem podwyższonego stężenia glukozy w tym niezależnym od insuliny mechanizmie.</p> <p>Zwiększenie UGE przez hamowanie SGLT-2 przekłada się także na diurezę osmotyczną, z działaniem osmotycznym prowadzącym do zmniejszenia skurczowego ciśnienia krwi; zwiększenie UGE związane jest z wydatkiem kalorii i zmniejszeniem masy ciała, co wykazano w badaniach u pacjentów z cukrzycą typu 2.</p>

[Źródło: ChPL Invokana]

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 7. Status rejestracyjny wnioskowanych produktów leczniczych

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1 i 2. 15 listopada 2013 r. (Komisja Europejska, autoryzacja nr EU/1/13/884/002 [100 mg] oraz EU/1/13/884/006 [300 mg])
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanagliflozyna może być zastosowana:

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w dwulekowej terapii doustnej:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii z określonym poziomem HbA1c <math>\geq</math> 8% oraz z BMI <math>\geq</math> 35 kg/m<sup>2</sup>,</li> </ul> </li> <li>• w trójlekowej terapii doustnej:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c <math>\geq</math> 8% oraz z BMI <math>\geq</math> 35 kg/m<sup>2</sup>.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	<p>Zalecana dawka początkowa kanagliflozyny to 100 mg podawana raz na dobę. U pacjentów tolerujących dawkę 100 mg kanagliflozyny, którzy mają eGFR <math>\geq</math> 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub CrCl <math>\geq</math> 60 ml/min i wymagają lepszej kontroli glikemii można zwiększyć dawkę do 300 mg.</p> <p>Nie należy rozpoczynać podawania kanagliflozyny u pacjentów z eGFR &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub CrCl &lt; 60 ml/min. U pacjentów tolerujących kanagliflozynę, u których eGFR utrzymuje się trwale poniżej 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub CrCl poniżej 60 ml/min, należy dostosować i utrzymywać dawkę 100 mg kanagliflozyny raz na dobę. <b>Należy przerwać podawanie kanagliflozyny, gdy eGFR wynosi trwale poniżej 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub CrCl trwale poniżej 45 ml/min.</b></p> <p>Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki u pacjentów w wieku <math>\geq</math> 75 lat, pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego, lub u innych pacjentów u których zwiększenie diurezy przez kanagliflozynę może stanowić ryzyko. U pacjentów wykazujących nadmierną utratę płynów zaleca się skorygowanie tego stanu przed rozpoczęciem stosowania kanagliflozyny.</p> <p>Gdy kanagliflozyna jest stosowana w terapii skojarzonej z insuliną lub produktem pobudzającym wydzielanie insuliny (sekretagogiem insuliny), np. sulfonilomocznikiem, należy rozważyć mniejszą dawkę insuliny lub sekretagoga insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii.</p>
<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	<p>Produkt Invokana jest wskazany do stosowania u dorosłych w wieku od 18 lat z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii jako monoterapia gdy sama dieta i ćwiczenia nie zapewniają właściwej kontroli glikemii u pacjentów, u których nie można zastosować metforminy z powodu braku tolerancji lub przeciwwskazań oraz w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi glikemię w tym insuliną, gdy razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają właściwej kontroli glikemii.</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	NIE

[Źródło: ChPL Invokana, EMA]

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) wydała pozwolenie na dopuszczenie leku Invokana do obrotu na terenie USA dn. 29 marca 2013 r.

[Źródło: FDA]

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

**Tabela 8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją**

<b>Cena zbytu netto</b>	<p>Invokana, tabl. powl., 30 tabl., 100 mg, kod EAN: 5909991096106 – <span style="background-color: yellow; display: inline-block; width: 50px; height: 1em;"></span></p> <p>Invokana, tabl. powl., 30 tabl., 300 mg, kod EAN: 5909991096168 – <span style="background-color: yellow; display: inline-block; width: 50px; height: 1em;"></span></p>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	lek dostępny w aptece na receptę
<b>Poziom odpłatności</b>	30%
<b>Grupa limitowa</b>	nowa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	brak

[Źródło: wnioski o objęcie refundacją]

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W dniach 13-14 sierpnia 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu dorosłych chorych na cukrzycę typu 2.

Przeszukano następujące źródła danych:

- bazy bibliograficzne Medline (PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- bazę przeglądów systematycznych Cochrane;
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
  - Guidelines International Network [<http://www.g-i-n.net/>];
  - Agency for Healthcare Research and Quality - Department of Health and Human Services, AHRQ [<http://www.ahrq.gov>, <http://www.guideline.gov>];
  - National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<http://www.nice.org.uk/>];
  - National Health and Medical Research Council, NHMRC [<http://www.nhmrc.gov.au>];
  - Prescrire [<http://www.prescrire.org/>];
  - Haute Autorité de Santé, HAS [<http://www.has-sante.fr>];
  - Belgian Health Care Knowledge Centre, KCE [<http://www.kce.fgov.be>];
  - New Zealand Guidelines Group [<http://www.nzgg.org.nz>];
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network [<http://www.sign.ac.uk>];
  - The Royal Australian College of General Practitioners [<http://www.racgp.org.au/guidelines>];
  - Institute for Rational Pharmacotherapy [<http://www.irf.dk/>];
  - Institute for Clinical Systems Improvements, ICSI [[https://www.icsi.org/guidelines\\_\\_more/](https://www.icsi.org/guidelines__more/)];
  - International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR [<http://www.ispor.org/>];
  - Health Canada, HC [<http://www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php>];
  - American Association of Clinical Endocrinologists, AACE [<https://www.aace.com/>];
  - American College of Physicians, ACP [<https://www.acponline.org/>];
  - Georgia Society of Health-System Pharmacists, GSHP [<http://www.gshp.org/>];
  - Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, NOKC (Norwegian Knowledge Centre for the Health Services) [<http://www.kunnskapssenteret.no/>];
- internetowe strony wybranych organizacji i stowarzyszeń zajmujących się problemem cukrzycy:
  - Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, PTD [<http://www.cukrzyca.info.pl/>];
  - International Diabetes Federation, IDF [<http://www.idf.org/>];
  - Canadian Diabetes Association, CDA [<http://www.diabetes.ca/>];
  - American Diabetes Association, ADA [<http://www.diabetes.org/>];
  - European Association for the Study of Diabetes, EASD [<http://www.easd.org/>].

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych i w/w stron internetowych odnaleziono 9 dokumentów opublikowanych przez polskie i zagraniczne organizacje, opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2 w tzw. terapii skojarzonej z wykorzystaniem inhibitorów SGLT-2. W prawie wszystkich odnalezionych rekomendacjach inhibitory SGLT-2 są zalecane w terapii skojarzonej [jednak część wytycznych zaleca stosowanie ogólnie grupy SGLT-2, bez wyszczególnienia poszczególnych leków (2 rekomendacje), lub rekomendacja odnosi się wyłącznie do dapagliflozyny – pierwszego leku z grupy (3 rekomendacje)]. Jedynie francuski Prescrire wydał negatywną opinię co do stosowania dapagliflozyny w terapii skojarzonej (patrz tabela 9).

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 należą:

- metformina (MET) – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną

w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

- pochodne sulfonilomocznika (PSM/SU) – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy
- insuliny bazalne w monoterapii:
  - średnio długo działające insuliny – insulina izofanowa (NPH)
  - o długim czasie działania (insulina glargine, insulina detemir)
- leki blokujące kotransporter sodowo-glukozowy 2 (SGLT-2) – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną
- leki inkretynowe:
  - inhibitor peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4) – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną
  - agoniści peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1) – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy
- leki hamujące  $\alpha$ -glukozydazę (I $\alpha$ G) – akarboza (ACAR) – w monoterapii (jeżeli chory nie może otrzymywać innego OAD) lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy
- agoniści receptorów jądrowych PPAR- $\gamma$  – tiazolidynodiony (TZD): pioglitazon – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy.

W tabeli poniżej zebrano rekomendacje dotyczące stosowania leków blokujących kotransporter sodowo-glukozowy 2 (SGLT-2), do których należy kanagliflozyna.

**Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2 z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2 w terapii skojarzonej**

Kraj / region	Organizacja, rok	CANA / DAPA / SGLT-2
Polska	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD), 2014	+ CANA
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2014	+ CANA
Francja	Haute Autorite de Sante (HAS), 2014	+ DAPA
	Prescrire International, 2013	- DAPA
Dania	Institute for Rational Pharmacotherapy (IRF), 2013	+ DAPA
Australia	The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), 2014	+ SGLT-2
Stany Zjednoczone	American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), 2013	+ CANA
	Georgia Society of Health-System Pharmacists (GSHP), 2014	+ CANA
Międzynarodowe	International Diabetes Federation (IDF), 2013*	+ SGLT-2

DAPA – dapagliflozyna, CANA – kanagliflozyna, SGLT-2 – inhibitory SGLT-2.

\*Zalecenia IDF z 2013 r. są zaktualizowaną wersją wytycznych z 2012 r.; skupiają się na leczeniu cukrzycy u osób starszych, jednak schemat postępowania nie różni się między populacjami (ogólną populacją dorosłych, a populacją osób starszych).

[Źródło: opracowanie własne AOTM]

Gliflozyny to nowa grupa doustnych preparatów w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych. Pierwszy lek z tej grupy inhibitorów nerkowego kotransportera glukozy-sodowego typu 2 (SGLT-2), odpowiadającego za reabsorpcję glukozy z moczu – dapagliflozyna (Forxiga) został zarejestrowany w UE 12 listopada 2012 r. Natomiast wnioskowany lek Invokana (kanagliflozyna) został zarejestrowany w UE rok później – 15 listopada 2013 r. Z tego powodu rekomendacje sprzed 2013 r. nie odnoszą się do stosowania wnioskowanego leku Invokana, jedynie do dapagliflozyny lub do grupy inhibitorów SGLT-2 jako całości.

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Poniżej zebrano informacje odnośnie interwencji stosowanych w terapii skojarzonej u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w opinii ekspertów klinicznych do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię.

**Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych w terapii skojarzonej u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych**

Ekspert	[REDAKTOWANE]
<b>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu</b>	1. Metformina + sulfonilomocznik 2. Metformina + insulina bazalna lub insulina ludzka 2 x dz.
<b>Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię</b>	Metformina + sulfonilomocznik
<b>Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu</b>	1. Metformina + sulfonilomocznik 2. Metformina + insulina ludzka
<b>Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu</b>	Metformina + insulina Insulina jest najsilniejszym lekiem hipoglikemizującym, umożliwiającym obniżenie HbA1c o 1,2–1,6% (SGLT-2 jedynie 0,6-0,8%). Ten sposób farmakoterapii pozwala na szybkie zminimalizowanie ryzyka niepożądanego wpływu zaburzeń biochemicznych niewyrównanej cukrzycy na organizm człowieka.
<b>Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce</b>	Etap 1. Modyfikacja stylu życia i dołączenie metforminy, sulfonilomocznika lub leku inkretynowego, lub inhibitora SGLT-2 lub agonisty receptora PPARγ Etap 2. Modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i 2 innych leków o różnym mechanizmie działania. Możliwe jest także połączenie metforminy i insuliny bazowej Etap 3. Przejście z etapu 1 do 3 tj. insulinoterapia prosta Etap 4. Insulinoterapia złożona (Zalecenia Kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę typu 2. Diabetologia Kliniczna 2014, 3, suplA)

[Źródło: opinia eksperta [REDAKTOWANE]]

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla kanagliflozyny we wnioskowanej populacji pacjentów w analizie wnioskodawcy wskazano pochodne sulfonilomocznika oraz inhibitory DPP-4 w przypadku terapii dwulekowej oraz insuliny, inhibitory DPP-4 oraz leki z grupy agonistów GLP-1 w przypadku terapii trójkowej. Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawiają tabele poniżej.

**Tabela 11. Podsumowanie wyboru komparatorów z uwzględnieniem wszystkich leków zarejestrowanych w Polsce w populacji pacjentów z T2DM po niepowodzeniu monoterapii MET**

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Leki	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
<b>Pochodne sulfonilomocznika (SU)</b>	glipizyd, glimepiryd, gliklazyd	<b>Uwzględnienie ze względu na:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zalecane przez wytyczne</li> <li>• refundowane w Polsce</li> <li>• dostępność badań RCT</li> </ul>	Brak uwag
<b>Inhibitory DPP-4</b>	sitagliptyna, saksagliptyna, wildagliptyna	<b>Uwzględnienie ze względu na:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zalecane przez wytyczne</li> <li>• pozytywna rekomendacja AOTM</li> <li>• dostępność badań RCT (porównanie bezpośrednie z SITA)</li> </ul>	
<b>Agoniści receptora GLP-1</b>	eksenatyd, liraglutyd	<b>Wykluczenie ze względu na:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niskie rozpowszechnienie w Polsce</li> <li>• rekomendowane przez AOTM do terapii III linii w skojarzeniu z MET+SU (LIR)</li> </ul>	
<b>Inhibitory SGLT-2</b>	dapagliflozyna	<b>Wykluczenie ze względu na:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niskie rozpowszechnienie w Polsce</li> <li>• nierekomendowana przez AOTM</li> <li>• zalecana przez pojedyncze wytyczne</li> <li>• nierefundowana w Polsce</li> </ul>	
<b>Glinidy</b>	repaglinid	<b>Wykluczenie ze względu na:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niskie rozpowszechnienie w Polsce</li> <li>• niezalecane przez wytyczne</li> <li>• nierefundowane w Polsce</li> </ul>	
<b>TZD</b>	pioglitazon i rozyglitazon	<b>Wykluczenie ze względu na:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niskie rozpowszechnienie w Polsce</li> <li>• zalecane tylko przez niektóre wytyczne (inne niż PTD) <ul style="list-style-type: none"> <li>• nierefundowane w Polsce</li> <li>• negatywna rekomendacja AOTM</li> </ul> </li> </ul>	
<b>Inhibitory <math>\alpha</math>-glukozydazy</b>	akarboza	<b>Wykluczenie ze względu na:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niskie rozpowszechnienie w Polsce</li> <li>• niezalecane przez PTD w omawianym wskazaniu</li> <li>• niska efektywność kliniczna</li> </ul>	

**MET** – metformina, **SU** – pochodne sulfonilomocznika, **SITA** – sitagliptyna, **LIR** – liraglutyd, **PTD** – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. [Źródło: AKL wnioskodawcy]

**Tabela 12. Podsumowanie wyboru komparatorów z uwzględnieniem wszystkich leków zarejestrowanych w Polsce w populacji pacjentów z T2DM po niepowodzeniu nieinsulinowej terapii dwulekowej**

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Leki	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
---	------	---------------------------	------------------------



w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

<b>Insuliny</b>	Insuliny o przedłużonym okresie działania	<b>Uwzględnienie ze względu na:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zalecane przez wytyczne</li> <li>• refundowane (dotyczy NPH)</li> </ul>	Brak uwag
<b>Inhibitory DPP-4</b>	sitagliptyna, saksagliptyna, wildagliptyna	<b>Uwzględnienie ze względu na:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zalecane przez wytyczne</li> <li>• rekomendowane przez AOTM</li> <li>• dostępność badań RCT z porównaniem bezpośrednim (dla SITA)</li> </ul>	
<b>Agoniści GLP-1</b>	eksenatyd, liraglutyd	<b>Uwzględnienie ze względu na:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zalecane przez wytyczne</li> <li>• rekomendowane przez AOTM</li> </ul>	
<b>Inhibitory <math>\alpha</math>-glukozydazy</b>	akarboza	<b>Wykluczenie ze względu na:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niskie rozpowszechnienie</li> <li>• słaba jakość dowodów odnośnie skuteczności w terapii trójlekowej</li> <li>• ograniczona skuteczność w terapii trójlekowej</li> </ul>	
<b>Inhibitory SGLT-2</b>	dapagliflozyna	<b>Wykluczenie ze względu na:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niskie rozpowszechnienie w Polsce</li> <li>• nierekomendowana przez AOTM</li> <li>• zalecana przez pojedyncze wytyczne                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• nierefundowana</li> </ul> </li> </ul>	
<b>TZD</b>	pioglitazon	<b>Wykluczenie ze względu na:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niskie rozpowszechnienie w Polsce</li> <li>• zalecany tylko przez niektóre wytyczne (nie PTD)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• nierefundowany</li> </ul> </li> </ul>	

**MET** – metformina, **SU** – pochodne sulfonilomocznika, **SITA** – sitagliptyna, **LIR** – liraglutyd, **PTD** – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, **NPH** – insulina izofanowa.

[Źródło: AKL wnioskodawcy]

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Autorzy AKL wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie w następujących źródłach informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych i/lub wtórnych badań klinicznych/opracowań:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez PubMed),
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov),
- strony towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką cukrzycy (ADA, EASD),
- strony producentów leków (Janssen, Sanofi, Amylin, Novo Nordisk, Novartis, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Merck),
- strony wybranych agencji rządowych (EMA, FDA).

Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 11 marca 2014 r. W dniu 26 maja 2014 r. przeprowadzono przeszukiwanie weryfikacyjne baz informacji medycznej, w ramach którego nie odnaleziono dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Zidentyfikowano 6 opracowań wtórnych (EUnetHTA 2014, Clar 2012, Musso 2011, Vasilakou 2013, Nigro 2013, Baker 2014), które dedykowane były ocenie skuteczności różnych schematów terapeutycznych z wykorzystaniem preparatów z grupy inhibitorów SGLT-2 (w tym CANA) u pacjentów z T2DM. We wszystkich opracowaniach do analizy kwalifikowano zarówno badania z placebo, jak i z aktywnym komparatorem, a inhibitory SGLT-2 stosowano w dowolnym schemacie terapeutycznym – zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z innymi OAD lub insuliną.

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę wyników przeglądu, w dniu 20 sierpnia 2014 r. w AOTM przeprowadzono wyszukiwanie aktualizujące przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

---

lub bezpieczeństwa kanagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2, w porównaniu z dowolnym komparatorem. W jego wyniku odnaleziono 3 inne, poza włączonymi do analizy, publikacje spełniające kryteria włączenia (Bhatia 2014, Plosker 2014, Yang 2014).

W tabeli poniżej zamieszczono charakterystykę oraz najważniejsze wnioski autorów poszczególnych opracowań odnalezionych przez wnioskodawcę oraz przez analityków AOTM.



Tabela 13. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną kanagliflozyny w terapii skojarzonej w leczeniu cukrzycy typu 2

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>EUnetHTA 2014</b> uwzględniono w AKL Wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> EUnetHTA network</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena efektywności klinicznej CANA w terapii skojarzonej: z MET i/lub SU (lub innymi aktywnymi komparatorami) lub z insulinoterapią w leczeniu dorosłych pacjentów z T2DM.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> Metaanaliza względem komparatorów.</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do 03.07.2013 r. (bazy MEDLINE, Cochrane, clinicaltrials.gov, the metaRegister of Controlled Trials, the Australian and New Zealand Clinical Trials Registry, WHO Clinical Trials Registry, The EU Clinical Trials Register), aktualizacja: 01.11.2013 r.</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z T2DM z niedostateczną kontrolą glikemii;</p> <p><b>Interwencja:</b> CANA [100, 300] w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwcukrzycowymi;</p> <p><b>Komparatory:</b> SU, TZD (pioglitazon), DPP-4, GLP-1, DAPA (w skojarzeniu z MET i/lub SU), insulina (w skojarzeniu z MET + TZD);</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> zmiana Hb1Ac i BMI, powikłania, śmiertelność oraz bezpieczeństwo (AEs i SAEs).</p> <p><b>Metodyka:</b> badania randomizowane RCT;</p> <p><b>Inne:</b> publikacje jedynie w j. angielskim.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 3 RCT.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> CANA 300 pozwala na większą redukcję HbA1c w porównaniu z glimepirydem lub sitagliptyną [w dawce 100 mg] zarówno w dwu- oraz trójlekowych schematach leczenia. CANA w dawce 300 mg przynosi wyższą korzyść kliniczną niż CANA w dawce 100 mg w odniesieniu do redukcji HbA1c, masy ciała oraz ciśnienia skurczowego krwi (SBP).</p> <p>CANA jest lekiem dobrze tolerowanym, nie zwiększającym ryzyka zdarzeń niepożądanych względem PLC. Liczba epizodów hipoglikemii u osób leczonych CANA jest niewielka, a ryzyko tych zdarzeń jest znamienne niższe w porównaniu z SU. CANA zwiększa ryzyko zakażeń dróg moczowo-płciowych ogółem, przy czym są to głównie zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.</p>
<p><b>Baker 2014</b> uwzględniono w AKL Wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> National Institutes of Health</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena wpływu inhibitorów SGLT-2 na obniżenie ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego w zależności od dawki oraz ocena mechanizmu zachodzących zmian.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> Synteza jakościowa i ilościowa (metaanaliza).</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do 25.06.2013 r. (MEDLINE, SCOPUS, Web of Science), aktualizacja: 01.10.2013 r. (PubMed, SCOPUS, Cochrane Central).</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z T2DM;</p> <p><b>Interwencja:</b> CANA [50, 100, 200, 300], DAPA, EMPA, IPRA, REMO – bez względu na schemat leczenia;</p> <p><b>Komparatory:</b> PLC (21 RCT), MET (2 RCT), SITA (2 RCT), SU (2 RCT);</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego, nadciśnienia ortostatycznego, masy ciała, poziomu hematokrytu;</p> <p><b>Metodyka:</b> badania randomizowane RCT;</p> <p><b>Inne:</b> publikacje włącznie w j. angielskim.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 27 RCT (n = 12,960), w tym 9 RCT dotyczyło CANA (n = 5,607).</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> CANA, podobnie jak pozostałe leki z grupy inhibitorów SGLT-2, w porównaniu z PLC oraz innymi OAD znacząco statystycznie obniża zarówno ciśnienie skurczowe (WMD = -4,38 [95% CI -5,08; -3,69]), jak i rozkurczowe krwi (WMD = -2,02 [95% CI -2,48; -1,56]). Efekt ten w przypadku CANA wzrasta wraz z dawką preparatu (p=0,008), czego nie raportuje się w przypadku pozostałych leków. U pacjentów przyjmujących leki z grupy inhibitorów SGLT-2 obserwuje się statystycznie podwyższoną wartość hematokrytu oraz istotny statystycznie spadek masy ciała. Stosowanie kanagliflozyny wiązało się przy tym z najznaczniejszą redukcją masy ciała od wartości początkowej (WMD= -3,0 kg, 95% CI -3,8 do -2,2) spośród wszystkich SGLT-2 (dapagliflozyna= -1,7 kg, empagliflozyna = -1,6 kg, ipragliflozyna = -1,2 kg). Ogólnie, stosowanie SGLT-2 wiąże się z istotną redukcją masy ciała od wartości początkowej (WMD= -1,9 kg, 95% CI -2,5 do -1,2). Redukcja ta była znacząca przy uwzględnieniu RCT porównujących SGLT-2 z aktywnymi komparatorami (WMD= -2,2, 95% CI -2,9 do -1,6) niż placebo (WMD= -1,6, 95% CI -2,0 do -1,3). Nie zaobserwowano wpływu leków z grupy SGLT-2 na nadciśnienie ortostatyczne.</p>
<p><b>Vasilakou 2013</b> uwzględniono w AKL</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów SGLT-2 w leczeniu T2DM.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z T2DM;</p> <p><b>Interwencja:</b> inhibitory SGLT-2 (DAPA,</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 45 RCT porównujących inhibitory SGLT-2 z PLC (n = 11 232) oraz 13 RCT porównujących je z aktywnymi</p>

<p>Wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Badanie niezależne</p>	<p><b>Synteza wyników:</b> Metaanaliza/ opis jakościowy.</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do 13.04.2013 r. (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library), 2009-2012 r. (strony internetowe towarzystw: ADA, EASD, IDF, AACE) oraz w 2013 r. (agencji FDA, EMA oraz bazę ClinicalTrials.gov).</p>	<p>CANA, IPRA, EMPA, LUSE, REMO, TOFO, ERTU) – stosowane w monoterapii lub w terapii dodanej, tj. w dwu- lub trójlekowej terapii z OAD lub insuliną;</p> <p><b>Komparatory:</b> MET, SITA, SU, PLC;</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> zmiana HbA1c, SBP, DBP, masy ciała; infekcje układu moczowego (UTI) i rozrodczego (GTI); hipoglikemia; hipotensja, SAEs; śmiertelność;</p> <p><b>Metodyka:</b> badania randomizowane RCT;</p> <p><b>Inne:</b> bez restrykcji językowych.</p>	<p>komparatorami (n = 5175) – w tym 12 RCT dla CANA.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Inhibitory SGLT-2 wydają się być skuteczną terapią w leczeniu dorosłych pacjentów z T2DM. Mogą wpływać na poprawę krótkoterminowych punktów końcowych, takich jak: redukcja HbA1c (o 0,66%), redukcja masy ciała czy obniżenie SBP.</p> <p>U pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT-2 częściej obserwuje się zakażenia dróg moczowych oraz rodnych. Ryzyko wystąpienia hipoglikemii jest zbliżone do innych terapii (SITA, SU).</p> <p>Konieczne jest prowadzenie dalszych badań określających wpływ terapii inhibitorami SGLT-2 na długoterminowe rezultaty, rozwój powikłań typowych dla cukrzycy oraz bezpieczeństwo.</p>
<p><b>Nigro 2013</b></p> <p>uwzględniono w AKL Wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Badanie niezależne</p>	<p><b>Cel:</b> Zestawienie dostępnych dowodów naukowych dotyczących CANA i próba umiejscowienia jej w aktualnych standardach leczenia T2DM.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> Jakościowa.</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> 01.1950–15.07.2013 r. (MEDLINE), 1974–15.07.2013 r. (Web of Science). Ponadto przeszukano pozycje bibliograficznie odnalezionych publikacji oraz bazę ClinicalTrials.gov.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z T2DM;</p> <p><b>Interwencja:</b> CANA [50, 100, 200, 300] – w monoterapii lub w skojarzeniu: w terapii dwu- lub trójlekowej z OAD lub insuliną;</p> <p><b>Komparatory:</b> PLC, SITA, SU (GLIM);</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> zmiana HbA1c (pierwszorzędowy punkt końcowy), zmiana ciśnienia krwi, masy ciała oraz profilu lipidowego;</p> <p><b>Metodyka:</b> badania kliniczne.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 7 RCT (n = 4608 pacjentów) dla CANA.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> CANA jest porównywalna do leków doustnych stosowanych jako druga linia leczenia pod względem efektywności, jednak ograniczeniem do jej stosowania jest cena oraz brak długoterminowych danych odnośnie bezpieczeństwa.</p> <p>U pacjentów przyjmujących CANA obserwuje się znaczącą poprawę parametrów takich jak: HbA1c, SBP, masa ciała. Z powodu obecności podwyższonej glukozurii, występuje (szczególnie u kobiet) podwyższone ryzyko infekcji dróg moczowo-płciowych. Ogólne bezpieczeństwo stosowania kanagliflozyny (sercowo-naczyniowe, onkologiczne, trzustkowe, kostne) nie zostało w pełni poznane.</p>
<p><b>Clar 2012</b></p> <p>uwzględniono w AKL Wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena efektywności klinicznej leków z grupy inhibitorów SGLT-2 w leczeniu cukrzycy typu 2 w terapii dwu- i trójlekowej.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> Metaanaliza (dotyczy tylko porównania DAPA vs PLC)/ opis jakościowy.</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> 2006–październik 2011 r. (bazy MEDLINE, Embase, Cochrane Library, Science Citation Index; rejestry badań klinicznych; abstrakty konferencyjne [ADA, EASD]; strony internetowe agencji EMA, FDA, NHS); aktualizacja lipiec 2012 r. (baza MEDLINE).</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z T2DM;</p> <p><b>Interwencja:</b> CANA, DAPA (w terapii dwu- i trójlekowej z OAD lub insuliną);</p> <p><b>Komparatory:</b> PLC, GLIM, SITA; wcześniejsze terapie: MET, inhibitory DPP-4 (SITA), SU;</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> zmiana HbA1c, BMI, QoL, AEs (UTI, hipoglikemia);</p> <p><b>Metodyka:</b> badania randomizowane RCT.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 8 RCT (n=3849), w tym 1 RCT dla CANA.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Inhibitory SGLT-2 są skuteczne pod względem obniżenia poziomu HbA1c u pacjentów z T2DM. CANA dodana do MET już po 12 tygodniach stosowania prowadzi do dawkozależnej redukcji poziomu HbA1c w zakresie od -0,7% do -0,95%. Zarówno DAPA jak i CANA powodują spadek wagi – DAPA WMD= -1,81 kg, CANA WMD= -2,3 kg w porównaniu z PLC.</p> <p>U pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT-2 częściej obserwuje się zakażenia dróg moczowych oraz rodnych, przy czym zakażenia te są łagodne i ustępują, odpowiednio leczone. Konieczne jest prowadzenie dalszych badań określających wpływ terapii inhibitorami SGLT-2 na bezpieczeństwo.</p>
<p><b>Musso 2011</b></p> <p>uwzględniono w AKL Wnioskodawcy</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów SGLT-2 w leczeniu T2DM.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> Metaanaliza/ opis jakościowy.</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z T2DM;</p> <p><b>Interwencja:</b> inhibitory SGLT-2 (DAPA, CANA, EMPA, REMO, SER, LX4211) – stosowane w dowolnym schemacie</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 13 RCT (n= 4063), w tym 2 RCT dla CANA.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Inhibitory SGLT-2 są bezpieczne i skuteczne w leczeniu T2DM, przy czym stopień obniżenia HbA1c oraz FPG nie jest liniowo zależny od dawki leku. Dodatkowo</p>

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

<p><u>Źródła finansowania:</u> Piedmont Region Funds Comitato Interministeriale per la Programmazione Economica 2008</p>	<p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do 20.12.2013 r. (MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE, PubMed, abstrakty z międzynarodowych konferencji).</p>	<p>terapeutycznym; <b>Komparatory:</b> PLC; <b>Punkty końcowe:</b> zmiana HbA1c i FPG (pierwszorzędowe punkty końcowe); zmiana BMI, SBP i DBP oraz profilu lipidowego; bezpieczeństwo (AEs); <b>Metodyka:</b> badania randomizowane RCT; <b>Inne:</b> publikacje w j. angielskim oraz obcojęzyczne.</p>	<p>inhibitory SGLT-2 wpływają na umiarkowane obniżenie BMI pacjenta, niezależnie od przyjmowanych kointerwencji. U pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT-2 częściej obserwuje się zakażenia dróg moczowych oraz rodnych, przy czym zakażenia te są łagodne i ustępują w miarę leczenia.</p>
<p><b>Yang 2014</b> nie uwzględniono w AKL Wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Brak danych</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowego inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2) - kanagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2. <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa (metaanaliza). <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do stycznia 2014 r. [Medline, Pubmed, Embase, the Cochrane Collaboration Library, FDA data i Clinical Trials (<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>)].</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z T2DM; <b>Interwencja:</b> kanagliflozyna stosowana w monoterapii, terapii dwu- lub trójlekowej przez minimalny okres 12 tyg.; <b>Komparatory:</b> placebo lub aktywny komparator stosowane z lub bez podstawowej terapii; <b>Punkty końcowe:</b> HbA1c, FPG, masa ciała, HOMA2-%β, ciśnienie krwi, profil lipidowy, bezpieczeństwo (AEs); <b>Metodyka:</b> wykluczano badania nierandomizowane, opisy przypadków, artykuły redakcyjne, listy do redakcji, badania jednoramienne; <b>Inne:</b> bez restrykcji językowych.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> Do metaanalizy włączono 10 RCT (n=6701) spełniających kryteria włączenia. <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> W porównaniu z placebo, kanagliflozyna powoduje znacznie większą redukcję poziomu HbA1c gdy stosowana jest w monoterapii (WMD= -1,08%, 95% CI -1,25 do -0,90, p&lt;0,00001), a także jako terapia dodana (WMD= -0,73, 95% CI -0,84 do -0,61, p&lt;0,00001). W porównaniu z aktywnymi komparatorami, CANA istotnie statystycznie obniżyła poziom HbA1c o -0,21% (WMD, 95% CI -0,33 do -0,08, p = 0,001). Stosowanie kanagliflozyny prowadzi do istotnego obniżenia masy ciała (WMD= -2,81 kg, 95% CI -3,26 do -2,37 w porównaniu z placebo, WMD= -3,49, 95% CI -4,86 do -2,12 w porównaniu z aktywnymi komparatorami). Hipoglikemia przy stosowaniu kanagliflozyny występuje podobnie często jak przy stosowaniu placebo i sitagliptyny, a rzadziej niż przy stosowaniu glimepirydu (RR=0,15, 95% CI 0,10-0,22). Zakażenia narządów płciowych są częstsze przy stosowaniu CANA (RR=3,76, 95% CI 2,23-6,35 w porównaniu z placebo, RR=4,95, 95% CI 3,25-7,52 w porównaniu z aktywnymi komparatorami). Zakażenia dróg moczowych zdarzały się podobnie często w ramieniu kanagliflozyny jak w ramieniu komparatorów.</p>

**PLC** – placebo, **SITA** – sitagliptyna, **DAPA** – dapagliflozyna, **CANA** – kanagliflozyna, **IPRA** – ipragliflozyna, **MET** – metformina, **SU** – pochodne sulfonilomocznika, **EMPA** – empagliflozyna, **REMO** – remogliflozyna, **SER** – sergliflozyna, **LX4211** – jeszcze nienazwana gliflozyna, **GLIM** – glimepiryd, **T2DM** – cukrzyca typu 2, **UTI** – infekcje układu moczowego, **GTI** – infekcje układu rozrodczego, **WMD** – średnia ważona, **HOMA2** (ang. *Homeostasis Model Assessment*) – uznany model oceny insulinooporności.

[Źródło: opracowanie własne AOTM na podstawie AKL Wnioskodawcy]

W trakcie przeprowadzania wyszukiwania aktualizującego odnaleziono także dwa opracowania wtórne – Bhatia 2014 i Plosker 2014, których z powodu niepełnego opisu metodologii nie można jednoznacznie zakwalifikować do przeglądów systematycznych. Obydwie publikacje poświęcone są przeglądowi danych na temat farmakokinetyki, potencjału terapeutycznego i bezpieczeństwa stosowania kanagliflozyny. W obydwu opisano badania RCT (CANTATA-D, CANTATA-SU, CANTATA-MSU, CANTATA-D2 oraz Rosenstock 2012 w publikacji Bhatia 2014), które zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

W opisach profilu bezpieczeństwa, zarówno w Bhatia 2014 jak i Plosker 2014, zwrócono uwagę iż najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi przy stosowaniu kanagliflozyny (zarówno dawki 100 mg jak i 300 mg) były: występowanie zakażeń grzybiczych narządów płciowych u kobiet, infekcje układu moczowego (UTI) oraz częstsze oddawanie moczu. Wszystkie wymienione zdarzenia niepożądane dotyczyły  $\geq 5\%$  pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących kanagliflozynę. Zdarzenia te mają swoje podłoże w mechanizmie działania leku (hamowanie aktywności SGLT-2, które powoduje zmniejszenie zwrotnego wchłaniania glukozy w nerkach, w konsekwencji czego dochodzi do wzmożonego wydalania glukozy z moczem) i były także często raportowane przy stosowaniu pierwszego zarejestrowanego leku z grupy inhibitorów SGLT-2 – dapagliflozyny. Natomiast zdarzeniami raportowanymi u  $\geq 2\%$  pacjentów uczestniczących w 4 analizowanych badaniach RCT były także zakażenia grzybicze narządów płciowych u mężczyzn, świąd sromu i pochwy, pragnienie, zaparcia i nudności.

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W celu zidentyfikowania badań pierwotnych i wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy) dotyczących efektywności klinicznej kanagliflozyny stosowanej we wnioskowanym wskazaniu, na potrzeby AKL wnioskodawcy przeprowadzono systematyczny przegląd następujących źródeł danych:

- Medline (via PubMed),
- Embase,
- Biomed Central (via PubMed),
- The Cochrane Library,

a także przeszukano dodatkowo:

- Rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov),
- Strony towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką cukrzycy (ADA, EASD),
- Strony producentów leków (Janssen, Sanofi, Amylin, Novo Nordisk, Novartis, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Merck),
- Strony wybranych agencji rządowych (EMA, FDA).

Ostatnie wyszukiwanie ww. baz danych przeprowadzono 11 marca 2014 r. Aktualizację wyszukiwania, zgodnie z informacjami podanymi w AKL, przeprowadzono 26 maja 2014 r. Nie zidentyfikowano wtedy dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Do powyższych baz danych zaimplementowano zaprojektowaną iteracyjnie strategię wyszukiwania, w której użyto słów kluczowych dotyczących populacji, przedmiotowej interwencji, komparatorów oraz metodyki poszukiwanych badań. Strategia została ukierunkowana na odnalezienie wyłącznie randomizowanych badań klinicznych. Wyników przeprowadzonego wyszukiwania nie ograniczono pod względem ocenianych w badaniach punktów końcowych.

W wykorzystanej przez Autorów AKL strategii wyszukiwania zidentyfikowano błędy, w związku z którymi przeprowadzono własne wyszukiwanie dowodów naukowych poświęconych zastosowaniu CANA w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2. Podstawową nieprawidłowością w przedłożonej przez wnioskodawcę strategii było pominięcie nazwy handlowej przedmiotowej substancji, której uwzględnienie może poszerzyć otrzymane wyniki. Jak wynika z przedłożonej strategii, podczas jej budowania nie wykorzystano haseł słownika MeSH oraz Thesaurus. Ponadto, użyto nieprawidłowej konstrukcji strategii, w której kwerendy dotyczące analizowanej interwencji zostały połączone operatorem logicznym „OR” z hasłami związanymi z komparatorami, a także z dapagliflozyną – substancją z grupy SGLT-2, która nie jest przedmiotem wniosku.



w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

W podstawowej strategii wyszukiwania należy połączyć te słowa za pomocą operatora „AND” (razem z hasłami poświęconymi problemowi zdrowotnemu oraz metodyce), co ma na celu identyfikację wszystkich publikacji służących porównaniu bezpośredniemu. Zabieg, jaki zastosowano w AKL powinien zostać wdrożony dopiero w momencie, gdy prowadzone jest dodatkowe wyszukiwanie poświęcone identyfikacji prób klinicznych, pozwalających na porównanie pośrednie z wybranymi komparatorami. Dodatkowo, kwerendy wyszukiwania zawierały słowa kluczowe związane z insuliną aspart, należąca do grupy insulin szybko działających, która nie została wymieniona jako potencjalny komparator dla kanagliflozyny. Dodatkowo, część kwerend składających się z wielu haseł nie ograniczona była znakiem cudzysłowu, który ma za zadanie ograniczyć wyniki do publikacji zawierających szukaną frazę w dokładnym jej brzmieniu (przykładem jest zapytanie *dipeptidyl peptidase IV inhibitor*, które nie zostało ograniczone cudzysłowem). Takie postępowanie znacznie rozszerza zakres otrzymanych wyników, dlatego nie zostało uznane za błąd w strategii, a jedynie za brak konsekwencji (tylko część zapytań nie została ujęta cudzysłowem).

Wyszukiwanie oraz selekcję na podstawie tytułów i abstraktów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do AKL wnioskodawcy przeprowadzono przez dwie niezależnie pracujące osoby w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka. Proces selekcji badań pierwotnych przedstawiono w postaci diagramu QUOROM wraz z przyczynami ich wykluczenia na poszczególnych etapach pracy. W analizie klinicznej wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych.

Nie podano stopnia zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na podstawie pełnych tekstów publikacji.

W związku z nieprawidłowościami zidentyfikowanymi przez Analityków AOTM i opisanymi powyżej, oprócz wyszukiwania aktualizującego przeprowadzono także wyszukiwanie kontrolne, na podstawie którego nie zidentyfikowano nowych badań pierwotnych nieuwzględnionych w analizie Wnioskodawcy.

### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z T2DM i otyłością klasy II/III wg WHO (BMI $\geq$ 35 kg/m <sup>2</sup> ), u których nie uzyskano zadowalającej kontroli glikemii (HbA1c $\geq$ 8%), pomimo stosowania monoterapii MET lub terapii skojarzonej MET+SU <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z T2DM z klinicznie istotnymi chorobami współistniejącymi,</li> <li>Pacjenci stosujący wcześniej insulinoterapię.</li> </ul>	Populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym, a jednocześnie węższa od ChPL Invokana (zawężenie nastąpiło w kwestii schematów leczenia, poziomu BMI oraz HbA1c).
<b>Interwencja</b>	Kanagliflozyna w dawce 100 lub 300 mg/dobę stosowana w terapii dodanej do: <ul style="list-style-type: none"> <li>MET lub</li> <li>MET+ SU.</li> </ul>	Inne niż MET $\pm$ SU leki przeciwcukrzycowe stosowane jako kointerwencja.	Brak uwag
<b>Komparatory</b>	<p><u>Populacja po niepowodzeniu leczenia monoterapią MET:</u> komparator wymagany:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SU stosowane w terapii dodanej do MET,</li> </ul> <p>komparatory dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leki z grupy DPP-4 (SAX, VLD, SITA) w terapii dodanej do MET,</li> <li>PLC jako kontynuacja dotychczasowej monoterapii MET.</li> </ul> <p><u>Populacja po niepowodzeniu terapii dwulekowej MET + SU:</u> Komparator wymagany:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Insulinoterapia prosta, zdefiniowana jako insulina bazalna (NPH, IGl<sup>r</sup> lub IDet) dodana do MET+SU</li> </ul> <p>Komparatory dodatkowe:</p>	-	Komparatory zdefiniowane prawidłowo, jedynie w odniesieniu do populacji po niepowodzeniu terapii dwulekowej MET+ SU, przy opisie PLC powinno być „jako kontynuacja terapii dwulekowej MET+SU” zamiast „jako kontynuacja dotychczasowej monoterapii MET”

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leki z grupy DPP-4 (SITA, SAX, VLD) w terapii dodanej do MET+SU,</li> <li>• Leki z grupy GLP-1 (EXE, LIR) w terapii dodanej do MET+SU;</li> <li>• PLC jako kontynuacja dotychczasowej monoterapii MET;</li> </ul>		
<b>Punkty końcowe</b>	<p>Analiza skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stopień wyrównania glikemii: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zmiana poziomu HbA1c,</li> <li>○ Odsetek pacjentów osiągających docelowy poziom HbA1c <math>\leq</math> 7% oraz HbA1c <math>\leq</math> 6,5%,</li> <li>○ Zmiana poziomu glikemii na czczo (FPG),</li> <li>○ Zmiana poziomu glikemii poposiłkowej (PPG),</li> </ul> </li> <li>• Zmiana masy ciała,</li> <li>• Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (SBP),</li> </ul> <p>Analiza bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Epizody hipoglikemii,</li> <li>• Działania niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z układem moczowo-płciowym),</li> <li>• Utrata z badania z powodu działań niepożądanych;</li> </ul>	-	-
<b>Typ badań</b>	<p>W przypadku porównania <i>head to head</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,</li> <li>• Badania prowadzone w schemacie grup równoległych lub w grupach naprzemiennych pod warunkiem, że w badaniu przedstawiono dane z fazy przed pierwszą zmianą krzyżową.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów lub doniesień konferencyjnych.</li> </ul>	-
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim;</li> <li>• Badania porównujące oceniane interwencje z innymi opcjami niż wybrane komparatory, ale umożliwiające utworzenie sieci połączeń na potrzeby porównania pośredniego MTC,</li> <li>• Badania na populacji mieszanej pod względem dozwolonej kointerwencji, w których przeprowadzono analizę w warstwach ze względu stosowaną terapię,</li> <li>• Badania opublikowane w postaci pełnych tekstów (oraz publikacje stanowiące ich uzupełnienie), a w przypadku ich braku również raporty z badań klinicznych,</li> <li>• Badania przeprowadzone u ludzi;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wielkość próby &gt; 50 pacjentów,</li> <li>• Okres interwencji &lt; 12 tygodni,</li> </ul>	-

<sup>1</sup> ostatecznie ze względu brak dowodów naukowych dla populacji docelowej, Autorzy AKL włączyli badania kliniczne rekrutujące pacjentów z T2DM bez względu na wyjściowy poziom wyrównania metabolicznego oraz wartość BMI.

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono łącznie 14 pierwotnych badań z randomizacją. Wśród nich 6 badań dotyczyło bezpośredniego porównania kanagliflozyny z placebo i/lub z aktywnymi komparatorami:

- CANTATA-D, Rosenstock 2012: porównanie **CANA vs. SITA vs. PLC** w terapii skojarzonej z MET;
- CANTATA-SU: porównanie **CANA vs. SU** w terapii skojarzonej z MET;
- CANTATA-MSU, NCT01381900: porównanie **CANA vs. PLC** w terapii skojarzonej z MET + SU;
- CANTATA-D2: porównanie **CANA vs. SITA** w terapii skojarzonej z MET + SU;

Pozostałych 8 badań włączono w celu umożliwienia wykonania porównania pośredniego (MTC) wnioskowanej interwencji z określonymi komparatorami. Do analizy włączono następujące publikacje:

- Kendall 2005, Apovian 2010, Heine 2005, Russel-Jones 2009: leki z grupy GLP-1, w tym jedno badanie uwzględniające insulinę glargine jako jedno z ramion (Russel-Jones 2009);
- Moses 2013, Hermansen 2007, NCT01076075, Lukashevich 2013: leki z grupy DPP-4.

Szczegółowy opis metodologii ww. prób klinicznych zawiera poniższa tabela.

Tabela 15. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>CANA + MET</b>				
<p><b>CANTATA-D</b> <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research &amp; Development, LCC.</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b> wieloośrodkowe, randomizowane, czteroramienne badanie kliniczne III fazy z zaślepieniem; <b>Opis metody randomizacji:</b> generowany komputerowo schemat randomizacji w układzie 2:2:2:1; metoda bloków permutowanych, stratyfikacja względem faktu wcześniejszego leczenia MET lub MET+SUL; <b>Zaślepienie:</b> Tak (podwójne); <b>Skala Jadad:</b> 5/5 <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA <b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> Tak, 169 ośrodków (rozmieśczone w 22 krajach); <b>Opis utraty chorych z badania:</b> Tak, pełny opis (liczba utraconych pacjentów z grupy: CANA 100: 46, CANA 300: 44, SITA: 47, PLC: 28); <b>Okres leczenia:</b> 52 tyg. (2 tyg. faza <i>run-in</i>; 52 tyg. Leczenia: 26 tyg. + 26 tyg. fazy przedłużonej.; 4 tyg. okres <i>follow-up</i>) <b>Hipoteza badawcza:</b> <i>superiority</i> (porównanie CANA 300 vs. PLC)/ <i>non-inferiority</i> (porównanie CANA 100 vs. SITA)</p>	<p><b>CANA</b> w dawce <b>100 mg/d</b> + MET vs. <b>CANA</b> w dawce <b>300 mg/d</b> + MET vs. <b>SIT</b> w dawce <b>100 mg/d</b> + MET vs. <b>PLC</b> (następnie zamiana na aktywne leczenie SIT) + MET</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T2DM;</li> <li>• wiek 18–80 lat;</li> <li>• HbA1c <math>\geq 7,0\%</math> oraz <math>\leq 10,5\%</math>;</li> <li>• terapia stabilnymi dawkami MET (<math>\geq 2000</math> mg/dzień lub <math>\geq 1500</math> mg/ dzień w przypadku nietolerancji wyższych dawek) przez okres <math>\geq 8</math> tyg.;</li> <li>• FPG <math>\leq 15</math> mmol/l na 2 tyg. przed badaniem;</li> <li>• pomiar poziomu glukozy z opuszcza palca na czczo <math>\geq 6,1</math> mmol/l oraz <math>&lt; 15</math> mmol/l w 1 dniu leczenia.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• powtarzające się FPG lub SMBG <math>\geq 15</math> mmol/l w okresie wstępnym;</li> <li>• historia T1DM;</li> <li>• choroby układu sercowo-naczyniowego (w tym mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, rewaskularyzacja lub udar mózgu), w okresie 3 mies. przed skринingiem;</li> <li>• niekontrolowane nadciśnienie tętnicze terapia agonistą receptora PPAR-<math>\gamma</math>, insuliną, innym inhibitorem SGLT-2, OAD innymi niż MET z/bez SU w okresie 12 tyg. poprzedzających skринing;</li> <li>• eGFR <math>&lt; 55</math> ml/min/1,73m<sup>2</sup> (lub 60ml/min /1,73m<sup>2</sup> w przypadku niższej dawki MET);</li> <li>• stężenie kreatyniny <math>\geq 124</math> <math>\mu</math>mol/l (kobiety) lub <math>\geq 155</math> <math>\mu</math>mol/l (mężczyźni);</li> </ul> <p><u>Liczebność populacji:</u> N = 1284 n=368 (CANA 100) n=367 (CANA 300) n=366 (SITA)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana HbA1c w 26 tyg. w stosunku do wartości początkowej; <u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA1c w 52 tyg. w stosunku do wartości początkowej,</li> <li>• odsetek pacjentów z HbA1c <math>\leq 7,0\%</math>,</li> <li>• zmiana FPG,</li> <li>• zmiana PPG,</li> <li>• zmiana SBP,</li> <li>• zmiana masy ciała,</li> <li>• trójglicerydy,</li> <li>• HDL-C,</li> <li>• triacyloglicerole,</li> <li>• punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane,</li> <li>• epizody hipoglikemii,</li> <li>• wyniki testów laboratoryjnych,</li> <li>• ocena czynności życiowych,</li> <li>• 12-odprowadzeniowy EKG,</li> <li>• SMBG,</li> <li>• sprawność fizyczna,</li> <li>• zakażenia grzybicze narządów płciowych i zakażenia układu moczowego.</li> </ul>



			n=183 (PLC)	
<p><b>CANTATA-SU</b> <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research &amp; Development, LCC.</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b> Wieloośrodkowe, randomizowane, trzyramienne badanie kliniczne III fazy z zaślepieniem i aktywną grupą kontrolną; <b>Opis metody randomizacji:</b> interaktywny system odpowiedzi głosowej lub internetowy; randomizacja w schemacie 1:1:1; <b>Zaślepienie:</b> Tak (podwójne); <b>Skala Jadad:</b> 5/5 <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA <b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> Tak, 157 ośrodków w 19 krajach; <b>Opis utraty chorych z badania:</b> Tak, pełny opis (Liczba utraconych pacjentów z grupy CANA 100: 88; CANA 300: 105, GLIM: 96) <b>Okres leczenia:</b> 52 tyg. (2 tyg. faza <i>run-in</i>, 52 tyg. faza leczenia, 52 tyg. faza przedłużona) <b>Hipoteza badawcza:</b> <i>non-inferiority</i></p>	<p><b>CANA</b> w dawce <b>100 mg/d</b> + MET vs. <b>CANA</b> w dawce <b>300 mg/d</b> + MET vs. <b>GLIM</b> (SU) w początkowej dawce 1 mg/d, ustalonej indywidualnie do maksymalnego poziomu 6 lub 8 mg (w zależności od zatwierzonego limitu w kraju, w którym podawano lek) + MET</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T2DM;</li> <li>• wiek 18–80 lat;</li> <li>• HbA1c 7,0%–9,5%;</li> <li>• terapia stabilnymi dawkami MET (<math>\geq 2000</math> mg/dzień lub <math>\geq 1500</math> mg/ dzień w przypadku nietolerancji wyższych dawek) przez okres <math>\geq 10</math> tyg.</li> <li>• BMI <math>\geq 22</math> oraz <math>\leq 45</math> kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• FPG <math>\leq 15</math> mmol/l 2 tyg. przed badaniem;</li> <li>• monoterapia MET w momencie skringingu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;1 epizod ciężkiej hipoglikemii w okresie 6 mies. przed badaniem;</li> <li>• FPG lub SMBG <math>\geq 15</math> mmol/l w <math>\geq 2</math> pomiarach w okresie wstępnym;</li> <li>• eGFR <math>&lt; 55</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (lub <math>&lt; 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w przypadku niższej dawki MET);</li> <li>• stężenie kreatyniny <math>\geq 124</math> <math>\mu</math>mol/l (kobiety) lub <math>\geq 155</math> <math>\mu</math>mol/l (mężczyźni);</li> <li>• terapia TZD w okresie 16 tyg. przed skringingiem;</li> <li>• historia kwasicy ketonowej lub T1DM;</li> <li>• pacjenci o wcześniejszej ekspozycji lub przeciwwskazaniu/podejrzeniu nadwrażliwości na kanagliflozynę, glimepiryd lub metforminę;</li> <li>• transplantacja trzustki lub komórek <math>\beta</math>;</li> <li>• historia czynnej retinopatii cukrzycowej, dziedziczny zespół złego wchłaniania glukozy, pierwotny cukromocz nerkowy;</li> <li>• niewydolność nerek wymagająca leczenia immunosupresyjnego w ciągu 12 mies. przed skringingiem lub historia dializy lub przeszczepu nerki.</li> </ul> <p><u>Liczebność populacji (mITT):</u> N= 1452/1450 (ITT/mITT) n=483 (CANA 100) n=485 (CANA 300) n=482 (GLIM)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana HbA1c w 52 tyg. w stosunku do wartości początkowej;</p> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana masy ciała,</li> <li>• odsetek pacjentów z HbA1c <math>\leq 7,0\%</math></li> <li>• odsetek pacjentów z HbA1c <math>\leq 6,5\%</math>,</li> <li>• zmiana FPG,</li> <li>• zmiana SBP,</li> <li>• zmiana DBP,</li> <li>• profil lipidowy;</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• epizody hipoglikemii,</li> <li>• zdarzenia niepożądane,</li> <li>• wyniki testów laboratoryjnych,</li> <li>• ocena czynności życiowych,</li> <li>• sprawność fizyczna,</li> <li>• SMBG,</li> <li>• 12–odprowadzeniowy EKG,</li> <li>• zakażenia grzybicze narządów płciowych i zakażenia układu moczowego</li> </ul>

<p><b>Rosennstock 2012</b> <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Global Services, LLC.</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b> Wieloośrodkowe, randomizowane, siedmioramienne badanie kliniczne II fazy z zaślepieniem, kontrolowane placebo oraz aktywnym leczeniem; <b>Opis metody randomizacji:</b> brak opisu metody randomizacji; <b>Zaślepienie:</b> Tak (potrójne); <b>Skala Jadad:</b> 4/5 <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA <b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> Tak, 85 ośrodków w 12 krajach; <b>Opis utraty chorych z badania:</b> Tak, pełny opis (całkowita liczba chorych, którzy przerwali leczenie: 49); <b>Okres leczenia:</b> 12 tyg. (+ 2 tyg. obserwacji) <b>Hipoteza badawcza:</b> brak danych</p>	<p><b>PLC</b> podawane 2 razy dobowę + MET vs. <b>CANA</b> w dawce <b>50</b> mg/d + PLC raz/dobę + MET vs. <b>CANA</b> w dawce <b>100</b> mg/d + PLC raz/dobę +MET vs. <b>CANA</b> w dawce <b>200</b> mg/d + PLC raz/dobę +MET vs. <b>CANA</b> w dawce <b>300</b> mg/d + PLC raz/dobę +MET vs. <b>CANA</b> w dawce <b>300</b> mg/d 2x/dobę + MET vs. <b>SIT</b> w dawce 100 mg/d + PLC raz/dobę + MET</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T2DM trwająca ≥3 mies.;</li> <li>• wiek 18-65 lat;</li> <li>• HbA1c ≥7,0% oraz ≤10,5%;</li> <li>• monoterapia stabilnymi dawkami MET (≥1500 mg/dzień) przez ≥ 3 mies.;</li> <li>• stabilna masa ciała;</li> <li>• BMI 25-45 kg/m<sup>2</sup> (populacja azjatycka 24–45kg/m<sup>2</sup>);</li> <li>• stężenie kreatyniny &lt;1,5 mg/dl w przypadku mężczyzn oraz &lt;1,4 mg/dl u kobiet.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejsza ekspozycja lub przeciwwskazanie/podejrzanie nadwrażliwości na kanagliflozynę;</li> <li>• wcześniejsza ekspozycja lub przeciwwskazanie/podejrzanie nadwrażliwości na sitagliptynę i/lub metforminę;</li> <li>• historia kwasicy ketonowej lub T1DM;</li> <li>• transplantacja komórek β lub zapalenia trzustki;</li> <li>• historia czynnej retinopatii cukrzycowej,</li> <li>• dziedziczny zespół złego wchłaniania glukozy,</li> <li>• pierwotny cukromocz nerkowy.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup (ITT):</u> N= 451 n= 64 (CANA 50) n= 64 (CANA 100) n= 65 (CANA 200) n= 64 (CANA 300) n= 64 (CANA 300x2) n=65 (SITA) n=65 (PLC)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana HbA1c w 12 tyg. w stosunku do wartości początkowej;</p> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana FPG,</li> <li>• stosunek poziomu glukozy w moczu do stężenia kreatyniny (pomiar poranny),</li> <li>• masa ciała,</li> <li>• odsetek pacjentów z HbA1c &lt;7%,</li> <li>• odsetek pacjentów z HbA1c &lt;6,5%,</li> <li>• profil lipidowy,</li> <li>• ocena funkcji komórek β;</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane,</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane,</li> <li>• AE prowadzące do utraty z badania,</li> <li>• epizody hipoglikemii objawowych,</li> <li>• 12–odprowadzeniowy EKG,</li> <li>• zakażenia grzybicze narządów płciowych i zakażenia układu moczowego.</li> </ul>
<b>CANA +MET ± SUL</b>				

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

<p><b>NCT01381900</b> <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research &amp; Development, LLC</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b> Wieloośrodkowe, randomizowane, trzymiarne badanie kliniczne III fazy z zaślepieniem, kontrolowane placebo oraz aktywnym leczeniem; <b>Opis metody randomizacji:</b> brak opisu metody randomizacji; <b>Zaślepienie:</b> Tak (potrójne); <b>Skala Jadad:</b> 4/5 <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA <b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> Tak, 36 ośrodków <b>Opis utraty chorych z badania:</b> Tak, pełny opis (Liczba utraconych pacjentów z grupy CANA 100: 9; CANA 300: 12, PLC: 9) <b>Okres leczenia:</b> 18 tyg. (≤2 tyg. faza <i>run-in</i>, 18 tyg. faza leczenia, 4 tyg. <i>follow up</i>) <b>Hipoteza badawcza:</b> brak danych.</p>	<p><b>CANA</b> w dawce <b>100 mg raz/d + MET ± SU</b> vs. <b>CANA</b> w dawce <b>300 mg raz/d + MET ± SU</b> vs. <b>PLC</b> podawane raz/dobę + MET ± SU</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T2DM;</li> <li>• wiek 18–80 lat;</li> <li>• HbA1c ≥7,0% oraz ≤10,5%;</li> <li>• suboptymalna kontrola glikemii z zastosowaniem MET lub MET + SU.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• historia kwasicy ketonowej;</li> <li>• T1DM;</li> <li>• transplantacji trzustki lub komórek β;</li> <li>• cukrzyca wtórna do zapalenia trzustki lub jej usunięcia;</li> <li>• powtarzające się FPG lub SMBG ≥ 15 mmol/l w okresie wstępnym;</li> <li>• epizod ciężkiej hipoglikemii w okresie 6 mies. przed włączeniem do badania;</li> <li>• inne klinicznie istotne choroby w wywiadzie.</li> </ul> <p><u>Liczebność populacji:</u> N= 676 n=223 (CANA 100) n=227 (CANA 300) n=226 (PLC)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana HbA1c w 18 tyg. w stosunku do wartości początkowej;</p> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA1c w 52 tyg. w stosunku do wartości początkowej,</li> <li>• odsetek pacjentów z HbA1c ≤ 7,0%,</li> <li>• odsetek pacjentów z HbA1c ≤ 6,5%,</li> <li>• zmiana FPG,</li> <li>• zmiana masy ciała;</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane,</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane,</li> <li>• hipoglikemia.</li> </ul>
<b>CANA + MET + SU</b>				
<p><b>CANTATA-D2</b> <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research &amp; Development, LCC.</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b> Wieloośrodkowe, randomizowane, dwuramienne badanie kliniczne III fazy z zaślepieniem i z aktywną grupą kontrolną; <b>Opis metody randomizacji:</b> z zastosowaniem IVRS, metodą bloków permutowanych; <b>Zaślepienie:</b> Tak (podwójne) <b>Skala Jadad:</b> 5/5 <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA <b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> Tak, 140 ośrodków (rozmieyszczonych w 17 krajach); <b>Opis utraty chorych z badania:</b> Tak, pełny opis (123 pacjentów z grupy CANA oraz 168 z grupy</p>	<p><b>CANA</b> w dawce 300 mg/d przez 52 tygodnie w skojarzeniu z metforminą oraz pochodnymi sulfonilomocznika; vs. <b>SITA</b> w dawce 100 mg/d przez 52 tygodnie w skojarzeniu z metforminą oraz pochodnymi sulfonilomocznika.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T2DM;</li> <li>• wiek ≥ 18 lat;</li> <li>• terapia pochodnymi sulfonilomocznika w kombinacji z metforminą;</li> <li>• HbA1c ≥7% oraz ≤ 10,5% przed fazą <i>run-in</i>.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FPG lub SMBG ≥ 16,7mmol/l w ≥ 2 pomiarach wykonanych w okresie wstępnym poprzedzającym randomizację;</li> <li>• historia T1DM;</li> <li>• choroby układu sercowo-naczyniowego;</li> <li>• niekontrolowane nadciśnienie;</li> <li>• leczenie agonistami PPAR-γ, insulinami oraz inhibitorem SGLT-2 i OAD innymi niż badane preparaty w okresie 12 mies.</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana HbA1c w 52 tyg. w stosunku do wartości początkowej;</p> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana FPG,</li> <li>• zmiana SBP,</li> <li>• procentowa zmiana masy ciała,</li> <li>• poziom trójglicerydów i HDL,</li> <li>• odsetek pacjentów z HbA1c &lt;7% i &lt;6,5%,</li> <li>• zmiana DBP,</li> <li>• procentowa zmiana w profilu lipidowym na czczo,</li> <li>• procentowa zmiana funkcji komórek β.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane;</li> </ul>

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

	SITA nie ukończyło badania) <b>Okres leczenia:</b> 52 tyg. (2 tyg. faza <i>run-in</i> ; 52 tyg. leczenia; 4 tyg. okres <i>follow-up</i> ) <b>Hipoteza badawcza:</b> <i>non-inferiority</i> .		poprzedzających skrining <ul style="list-style-type: none"> <li>eGFR &lt;55ml/min/1,73m<sup>2</sup> (lub &lt;60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> w przypadku pacjentów przyjmujących niższe dawki MET, zgodnie z lokalną ulotką);</li> <li>poziom kreatyniny w surowicy ≥ 124 μmol/l w przypadku mężczyzn oraz ≥ 115 μmol/l u kobiet.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u> (ITT/mITT/PP) N=756/755/464 n= 378/377/254 (CANA) n= 378/378/210 (SITA) Wyniki przedstawiono dla grupy mITT.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyniki badań laboratoryjnych,</li> <li>oznaki czynności życiowych,</li> <li>SMBG,</li> <li>EKG,</li> <li>epizody hipoglikemii.</li> </ul>
<b>CANTATA-MSU</b> <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research & Development, LCC.	<b>Rodzaj badania:</b> wieloośrodkowe, randomizowane, trójramienne badanie kliniczne III fazy, kontrolowane placebo <b>Opis metody randomizacji:</b> randomizacja za pomocą IVRS w schemacie 1:1:1 metodą bloków permutowanych ze stratyfikacją (ze względu na udział w teście FS-MMTT; uczestnictwo w fazie dostosowywania dawki OAD); <b>Zaślepienie:</b> Tak (podwójne) <b>Skala Jadad:</b> 5/5 <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIa <b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> Tak, 85 ośrodków w 11 krajach); <b>Opis utraty chorych z badania:</b> Tak, pełny opis (liczba utraconych pacjentów z grupy CANA 100: 28, CANA 300: 27, PLC: 33) <b>Okres leczenia:</b> 26 tyg. (2 tyg. faza <i>run-in</i> , 26 tyg. faza leczenia, 26 tyg. faza przedłużona) <b>Hipoteza badawcza:</b> <i>superiority</i> .	<b>CANA</b> w dawce <b>100</b> mg/d w skojarzeniu z metforminą oraz pochodnymi sulfonilomocznika vs. <b>CANA</b> w dawce <b>300</b> mg/d w skojarzeniu z metforminą oraz pochodnymi sulfonilomocznika vs. <b>PLC</b> raz na dobę w skojarzeniu z metforminą oraz pochodnymi sulfonilomocznika.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>T2DM;</li> <li>pacjenci leczeni metforminą w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika w maksymalnych lub prawie maksymalnych efektywnych dawkach;</li> <li>wiek ≥ 18 lat i ≤ 80 lat;</li> <li>HbA1c ≥ 7% oraz ≤ 10,5%</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>nawracający poziom FPG &lt;15 mmol/l w okresie poprzedzającym badanie;</li> <li>historia kwasicy ketonowej lub T1DM;</li> <li>transplantacja trzustki lub komórek β;</li> <li>cukrzyca wtórna rozwinięta w wyniku zapalenia trzustki lub jej usunięcia;</li> <li>&gt;1 epizod ciężkiej hipoglikemii w okresie 6 mies. przed skринingiem;</li> <li>eGFR &lt;55 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (lub &lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w przypadku pacjentów przyjmujących niższe dawki MET, zgodnie z lokalną ulotką);</li> <li>niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (SBP ≥ 160 mmHg lub DBP ≥ 100 mmHg);</li> <li>poziom kreatyniny w surowicy ≥ 124 μmol/l w przypadku mężczyzn oraz ≥ 115 μmol/l u kobiet;</li> <li>terapia jakimkolwiek innym OAD niż MET i SU w okresie 12 tyg. poprzedzających</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana HbA1c w 26 tyg. w stosunku do wartości początkowej; <u>Drugorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA1c w 52 tyg. w stosunku do wartości początkowej,</li> <li>odsetek pacjentów osiągających HbA1c na poziomie &lt;7,0%,</li> <li>zmiana FPG,</li> <li>zmiana SBP,</li> <li>zmiana masy ciała,</li> <li>HDL-C i trójglicerydy, po 26 i 52 tygodniach,</li> <li>ocena funkcji komórek β;</li> </ul> <u>Bezpieczeństwo</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane,</li> <li>wyniki badań laboratoryjnych,</li> <li>oznaki czynności życiowych,</li> <li>EKG,</li> <li>sprawność fizyczna,</li> <li>epizody hipoglikemii.</li> </ul>

			skrining. <u>Liczebność grup (ITT):</u> N=469 n=157 (CANA 100) n=156 (CANA 300) n=156 (PLC)	
<b>Próby kliniczne włączone do porównania MCT</b>				
<b>Apovian 2010</b> <u>Źródło finansowania:</u> Lilly USA, LLC	<b>Rodzaj badania:</b> wieloośrodkowe, randomizowane, dwuramienne badanie kliniczne III fazy, kontrolowane placebo; <b>Opis metody randomizacji:</b> centralna z IVRS ze stratyfikacją ze względu na przyjmowane OAD; <b>Skala Jadad:</b> 4/5 <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIa <b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> Tak, brak danych o liczbie ośrodków; <b>Opis utraty chorych z badania:</b> Tak, pełny opis (liczba utraconych pacjentów z grupy EXE: 27; PLC: 27) <b>Okres leczenia:</b> 24 tyg. <b>Hipoteza badawcza:</b> <i>superiority</i>	<b>EXE</b> w dawce 5 µg/d podawanej przez 4 tyg. 2 razy dziennie, następnie zwiększonej do 10 µg 2 razy dziennie ± MET ± SU vs. <b>PLC</b> ± MET ± SU Badanie uwzględniało program motywujący do zmiany stylu życia dla wszystkich jego uczestników.	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>T2DM;</li> <li>Wiek 18–75 lat;</li> <li>Przyjmowanie przez min. 6 tyg. stabilnej dawki MET lub SU;</li> <li>HbA1c 6,6–10,0%; 5) BMI 25–39,9 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>Stabilna masa ciała (bez wahań &gt;5% w ciągu 6 mies. przed skriningiem).</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stosowanie egzogennej insuliny, inhibitorów α-glukozydazy, TZD, leków obniżających masę ciała w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>Słabo kontrolowane BP w ciągu 3 mies. przed badaniem;</li> <li>Choroba serca w ciągu 3 lat przed skriningiem.</li> </ul> <u>Liczebność populacji (ITT/mITT):</u> N= 196/194 n=97/96 (EXE) n=99/98 (PLC) Liczebność podgrupy uwzględnionej w AKL (MET+SUL): N=69 n=33 (EXE) n=36 (PLC)	<b>Pierwszorzędowy:</b> zmiana HbA1c w 26 tyg. w stosunku do wartości początkowej, <b>Drugorzędowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana masy ciała,</li> <li>docelowy HbA1c ≤6,5%,</li> <li>PPG,</li> <li>obwód talii,</li> <li>ocena funkcji komórek β trzustki,</li> <li>profil lipidowy,</li> <li>zmiana ciśnienia krwi,</li> <li>zmniejszenie masy ciała o &gt;5% i &gt;10%;</li> </ul> <b>Bezpieczeństwo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane;</li> <li>ciężkie zdarzenia niepożądane;</li> <li>hipoglikemia,</li> <li>SMBG.</li> </ul>
<b>Heine 2005</b> <u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly and Company, Inc, Amylin Pharmaceuticals,	<b>Rodzaj badania:</b> wieloośrodkowe, randomizowane, dwuramienne badanie kliniczne III fazy z aktywną grupą kontrolną; <b>Opis metody randomizacji:</b> centralna z IVRS ze stratyfikacją ze względu na przyjmowane OAD;	<b>EXE</b> w początkowej dawce 5 µg/d (przez pierwsze 4 tyg.), następnie 10 µg/d + MET ± SU vs. <b>IGlar</b> w początkowej dawce 10 U/d, następnie zwiększano ją w ramach opracowanego algorytmu (zwiększenie dawki o 2 U co 3 dni), by osiągnąć	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>T2DM;</li> <li>30-75 lat;</li> <li>terapia maksymalną stabilną efektywną dawką MET i SU przez co najmniej 3 mies. przed skriningiem;</li> <li>HbA1c od 7% do 10%;</li> <li>BMI 25-45kg/m<sup>2</sup>;</li> </ul>	<b>Pierwszorzędowy:</b> zmiana HbA1c w 26 tyg. w stosunku do wartości początkowej, <b>Drugorzędowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>docelowy HbA1c ≤6,5%,</li> <li>odsetek pacjentów z HbA1c &lt;7%,</li> <li>FPG,</li> </ul>



w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Inc.	<p><b>Skala Jadad:</b> 4/5  <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIa  <b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> Tak, 82 ośrodki w 13 krajach;  <b>Opis utraty chorych z badania:</b> Tak, pełny opis (liczba utraconych pacjentów z grupy EXE: 55; IGLar: 26)  <b>Okres leczenia:</b> 26 tyg. (2 tyg. faza <i>run-in</i>, 26 tyg. leczenia);  <b>Hipoteza badawcza:</b> <i>non-inferiority</i>.</p>	<p>poziom glukozy &lt;5,6 mmol/l + MET ± SU          Badanie uwzględniło program motywujący do zmiany stylu życia dla wszystkich jego uczestników.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤ 10% zmiana masy ciała w okresie 3 mies. przed skринingiem.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci którzy zostali poddani zabiegowi, operacji lub uczestniczyli w badaniu klinicznym w przeciągu 30 dni przed skринingiem;</li> <li>• &gt; 3 epizody ciężkich hipoglikemii w okresie 6 mies. przed badaniem;</li> <li>• terapia przeciwnowotworowa z powodu raka innego niż podstawnokomórkowy lub płaskokomórkowy skóry.</li> <li>• Choroby układu krążenia klasy III lub IV wg. NYHA<sup>1</sup>;</li> <li>• Stężenie kreatyniny &gt; 135 μmol/l (mężczyźni) i &gt; 110 μmol/l (kobiety) lub wyraźne objawy choroby wątroby;</li> <li>• pacjenci, którzy otrzymywali długoterminowe (≥ 2 tygodnie) ogólnoustrojowe leczenie glikokortykosteroidami lub otrzymali taką terapię w ciągu 2 tygodni bezpośrednio przed skринingiem;</li> <li>• stosowanie leków wydawanych na receptę, które wspomagają odchudzanie (w okresie 3 mies. poprzedzających skринing);</li> <li>• terapia (≥ 2 tyg.) insuliną, TZD, α-glukozydazami, meglitynidami w przeciągu 3 mies. przed skринingiem (w przypadku TZD – 4 mies. przed skринingiem).</li> </ul> <p><u>Liczebność populacji (ITT/mITT/PP):</u>          N= 551/549/470          n=282/228 (EXE) (mITT/PP)          n=267/242 (PLC) (mITT/PP)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SMBG,</li> <li>• masa ciała,</li> <li>• glikemia na czczo,</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane ( w tym epizody hipoglikemii).</li> </ul>
<p><b>Hermansen 2007</b>  <u>Źródło finansowania:</u>          Merck &amp; Co. Inc.</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b> wieloośrodkowe, randomizowane, czteroramiennie badanie kliniczne III fazy, kontrolowane placebo;  <b>Opis metody randomizacji:</b> randomizacja w schemacie 1:1 z wykorzystaniem IVRS;  <b>Skala Jadad:</b> 4/5  <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIa</p>	<p><b>SIT</b> w dawce 100mg/d+ GLIM (SU) vs.  <b>SIT</b> w dawce 100mg/d + GLIM (SU) + MET vs.  <b>PLC</b> + GLIM (SU) vs.  <b>PLC</b> + GLIM (SU) + MET</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T2DM;</li> <li>• wiek ≥ 18 oraz ≤ 75 lat;</li> <li>• monoterapia glimepidem lub terapia skojarzona z MET lub terapia co najwyżej trzema innymi OAD;</li> <li>• pacjenci nie przyjmujący OAD przez 8 tyg. przed skринingiem.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u>          zmiana HbA1c w 24 tyg. w stosunku do wartości początkowej,  <u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana FPG,</li> <li>• profil lipidowy,</li> <li>• ocena funkcja komórek β</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p>



	<p><b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> Tak, brak danych o liczbie ośrodków;  <b>Opis utraty chorych z badania:</b> Tak, pełny opis (liczba utraconych pacjentów z grupy SITA: 14; PLC: 21)  <b>Okres leczenia:</b> 24 tyg. (4-10 tyg. okres dostosowania dawki MET i SU, 2 tyg. faza <i>run-in</i>, 24 tyg. leczenia);  <b>Hipoteza badawcza:</b> <i>superiority</i>.</p>	<p>Dawkowanie GLIM w każdej z grup: 4 mg/d zwiększane stopniowo do maksymalnego poziomu 8 mg/d.  Dawkowanie MET: dawka <math>\geq 1500</math> mg/d, zwiększana stopniowo do maksymalnego poziomu 3000 mg/d</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T1DM;</li> <li>• terapia insuliną w okresie 8 tyg. przed skriningiem;</li> <li>• zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <math>&lt; 45</math> ml/min lub <math>&lt; 60</math> ml/min w przypadku terapii MET);</li> <li>• nadwrażliwość, nietolerancja lub przeciwwskazanie do stosowania glimepirydu, innych pochodnych sulfonilomocznika, metforminy lub pioglitazonu (który został uwzględniony w tym badaniu jako terapia ratunkowa).</li> </ul> <p><u>Liczebność pacjentów (ITT):</u>  N=441  n= 106 (SITA + GLIM)  n=116 (SITA + GLIM + MET)  n=106 (PLC + GLIM)  n=113 (PLC + GLIM + MET)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane,</li> <li>• masa ciała,</li> <li>• parametry życiowe,</li> <li>• EKG,</li> <li>• wyniki badań laboratoryjnych.</li> </ul>
<p><b>Kendall 2005</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  Amylin Pharmaceuticals, Eli Lilly</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b> wieloośrodkowe, randomizowane, trzyramienne badanie kliniczne III fazy z zaślepieniem, kontrolowane placebo  <b>Opis metody randomizacji:</b> Brak opisu metody randomizacji, uwzględniono stratyfikację ze względu na wyjściowy poziom HbA1c (<math>&lt; 9,0\%</math> i <math>\geq 9,0\%</math>)  <b>Zaślepienie:</b> Tak (podwójne)  <b>Skala Jadad:</b> 3/5  <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIa  <b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> Tak, 91 ośrodków w USA;  <b>Opis utraty chorych z badania:</b> Tak, pełny opis (liczba utraconych pacjentów z grupy: EXE 5: 39, EXE 10: 43, PLC: 59)  <b>Okres leczenia:</b> 30 tyg. (4 tyg. faza <i>run-in</i>, 30 tyg. okres leczenia)  <b>Hipoteza badawcza:</b> <i>superiority</i></p>	<p>EXE w dawce 5 <math>\mu</math>g przez cały okres trwania badania + MET + SU vs.  EXE w początkowej dawce 5 <math>\mu</math>g (przez 4 tyg. trwania fazy <i>run-in</i>), a następnie zwiększona do 10 <math>\mu</math>g +MET + SU vs. PLC + MET +SU</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T2DM;</li> <li>• pacjenci leczeni MET (w dawce <math>\geq 1,500</math> mg/dzień) i pochodnymi SU (w maksymalnej efektywnej dawce przez <math>\geq 3</math> mies. przed skriningiem),</li> <li>• HbA1c 7,5%-11%;</li> <li>• wiek 22-77 lat;</li> <li>• BMI 27-45 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• FPG <math>&lt; 13,3</math> mmol/l;</li> <li>• stabilna waga przez <math>\geq 3</math> miesiące przed skriningiem (<math>\leq 10\%</math> zmiany nieistotne w leczeniu T2DM);</li> <li>• nieprawidłowe wyniki podstawowych testów laboratoryjnych (<math>&gt; 25\%</math> nieprawidłowości);</li> <li>• kobiety po menopauzie, chirurgicznej sterylizacji, lub stosujące środki antykoncepcyjne od co najmniej 3 mies. (oraz w trakcie badania).</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z udowodnionymi poważnymi przeciwwskazaniami medycznymi do uczestnictwa w badaniu;</li> <li>• wcześniejsze leczenie TZD, meglitynidami, inhibitorami <math>\alpha</math>-glukozydazy, egzogenną</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana HbA1c;  <u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FPG,</li> <li>• PPG,</li> <li>• zmiana masy ciała,</li> <li>• poziom lipidów w osoczu na czczo,</li> <li>• farmakokinetyka eksenatydu</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane (w tym epizody hipoglikemii),</li> <li>• toksyczność,</li> <li>• dawki leków.</li> </ul>

			<p>insuliną;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• spadek masy ciała w okresie 3 mies. przed badaniem;</li> <li>• terapia kortykosteroidami lub lekami wpływającymi na motorykę układu pokarmowego, lekami przyjmowanymi po transplantacji lub jakimkolwiek badanym lekiem.</li> </ul> <p><u>Liczebność populacji (ITT):</u>                  N= 734                  n=245 (EXE 5)                  n=241 (EXE 10)                  n=247 (PLC)</p>	
<p><b>Lukashevich 2013</b>  <u>Źródło finansowania:</u>                  Novartis Pharmaceuticals Corp.</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b> wieloośrodkowe, randomizowane, dwuramienne badanie kliniczne III fazy z zaślepieniem, kontrolowane placebo;  <b>Opis metody randomizacji:</b> randomizacja w schemacie 1:1; brak opisu metody randomizacji;  <b>Zaślepienie:</b> Tak (podwójne);  <b>Skala Jadad:</b> 3/5  <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIa  <b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> Tak, brak danych o dokładnej liczbie ośrodków;  <b>Opis utraty chorych z badania:</b> Tak, pełny opis (liczba utraconych pacjentów z grupy: VILD: 14; PLC: 5);  <b>Okres leczenia:</b> 24 tyg. (≤ 12 tyg. okres dostosowania dawki/stabilizacji pacjenta; 24 tyg. okres leczenia);  <b>Hipoteza badawcza:</b> <i>superiority</i>.</p>	<p><b>VILD</b> w dawce 50 mg + MET + GLIM (SU)                  vs.  <b>PLC</b> + MET +GLIM (SU)                  Dawkowanie MET i SU określono w kryteriach włączenia do badania.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T2DM;</li> <li>• wiek 18–80 lat;</li> <li>• BMI ≥22 i ≤45 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• pacjenci z niedostateczną kontrolą glikemii, leczeni OAD (monoterapia MET w dawce ≥ 1500 mg [HbA<sub>1c</sub> ≥ 8,5 i ≤ 11%] lub w skojarzeniu z pochodnymi SU, TZD lub glinidami [HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,5 i ≤ 11%]) przez ≥ 12 tyg. przed badaniem;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FPG ≥15,0 mmol/l;</li> <li>• poważne zaburzenia funkcji wątroby, nerek lub układu krwionośnego;</li> <li>• nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych;</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią.</li> </ul> <p><u>Liczebność populacji:</u>                  N=318                  n=158 (VILD)                  n=160 (PLC)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u>                  zmiana HbA<sub>1c</sub> w 24 tyg. w stosunku do wartości początkowej;  <u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana FPG,</li> <li>• odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> &lt;7% lub ≤ 6,5%;</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane (w tym epizody hipoglikemii),</li> <li>• wyniki badań laboratoryjnych (biochemicznych i hematologicznych),</li> <li>• EKG,</li> <li>• oznaki czynności życiowych.</li> </ul>
<p><b>Moses 2013</b>  <u>Źródło finansowania:</u>                  Bristol-Myers Squibb;</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b> wieloośrodkowe, randomizowane, dwuramienne badanie kliniczne fazy IIIb z zaślepieniem, kontrolowane placebo;</p>	<p>SAX w dawce 5mg + MET + SUL                  vs                  PLC + MET + SUL                  Metformina i pochodne sulfonilomocznika podawane były</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek ≥ 18 r. ż.;</li> <li>• T2DM;</li> <li>• BMI ≤ 40 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• nieprawidłowa kontrola glikemii (HbA<sub>1c</sub> 7-</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u>                  zmiana poziomu HbA<sub>1c</sub> w 24. tyg. w stosunku do wartości początkowej;  <u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana PPG;</li> </ul>

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

AstraZeneca	<p><b>Opis metody randomizacji:</b> randomizacja 1:1 metodą zbalansowanych bloków ze stratyfikacją względem kraju;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> Tak (podwójne);</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> Tak, pełny opis (liczba utraconych pacjentów z grupy: SAX: 16; PLC: 15);</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 5/5</p> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIa</p> <p><b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> Tak, 35 ośrodków w 6 krajach;</p> <p><b>Okres leczenia:</b> 24 tyg.</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> brak danych.</p>	<p>podczas badania w maksymalnej dawce, jaką każdy pacjent indywidualnie otrzymywał przed przystąpieniem do badania (jako kontynuacja terapii). Dawki nie zmieniały się w trakcie trwania badania.</p>	<p>10%) w trakcie terapii maksymalną tolerowaną dawką metforminy o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu (dawka w obydwu formach: <math>\geq 1500</math> mg) oraz pochodną sulfonilomocznika (<math>\geq 50\%</math> maksymalnej rekomendowanej dawki), przez dłużej niż 8 tyg. przed skriningiem;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie odpowiednich metod antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym oraz negatywny wynik testu ciążowego z moczu podczas 2. wizyty i każdej kolejnej.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objawy nieodpowiednio kontrolowanej cukrzycy;</li> <li>• Średnia wartość klirensu kreatyniny <math>&lt; 1</math> ml/s lub kinazy kreatyninowej <math>\geq 10</math> x wyższa od normy podczas 2. wizyty;</li> <li>• Zastoinowa niewydolność serca stopnia III lub IV<sup>1</sup> i/lub frakcja wyrzutowa komory serca <math>\leq 40\%</math>;</li> <li>• Czynna choroba wątroby i/lub istotne zaburzenia funkcji wątroby (poziom ALT/AST <math>&gt; 3</math>x wyższy od normy i/lub poziom bilirubiny <math>&gt; 34,2</math> <math>\mu\text{mol/l}</math>) podczas 2. wizyty.</li> <li>• Hemoglobinopatie w wywiadzie;</li> <li>• Uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w ciągu 12 mies. przed włączeniem do badania;</li> <li>• Stosowanie insuliny, inhibitorów DPP-4, analogów GLP-1 lub leków przeciwcukrzycowych innych niż metformina i pochodne sulfonilomocznika, obecnie lub w ciągu 3 miesięcy przed skriningiem;</li> <li>• Leczenie systemowymi glukokortykosteroidami innymi niż terapia zastępcza;</li> <li>• Leczenie aktywatorami cytochromu P450 3A4 lub silnych inhibitorów 3A4 lub 3A5;</li> <li>• Cięża lub karmienie piersią.</li> </ul> <p><b>Liczebność grup (ITT/PP):</b> N= 257/226</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana FPG po 24 tygodniach;</li> <li>• odsetek chorych spełniających kryteria odpowiedzi glikemicznej na leczenie, zdefiniowane jako <math>\text{HbA}_{1c} &lt; 7,0\%</math> (<math>&lt; 53</math> mmol/mol) po 24 tygodniach;</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane;</li> <li>• hipoglikemia;</li> <li>• wartości laboratoryjne;</li> <li>• zmiany w funkcji nerek;</li> <li>• ocena sprawności fizycznej,</li> <li>• masa ciała.</li> </ul>
-------------	---	--	---	---

			<p>n= 129/113 (SAX) n= 128/113 (PLC) Wyniki z zakresu punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa podano dla populacji ITT.</p>	
<p><b>NCT01076075</b> <u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp &amp; Dohme Corp.</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b> wieloośrodkowe, randomizowane, dwuramienne badanie kliniczne III fazy z zaślepieniem, kontrolowane placebo <b>Opis metody randomizacji:</b> brak opisu metody randomizacji; <b>Zaślepienie:</b> Tak (podwójne) <b>Opis utraty chorych z badania:</b> Tak, pełny opis (liczba utraconych pacjentów z grupy SITA: 41; PLC: 47); <b>Skala Jadad:</b> 3/5 <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIa <b>Wieloośrodkowe, ośrodków:</b> Tak, <b>liczba</b> <b>Okres leczenia:</b> 24 tyg. (faza <i>run-in</i>, 24 tyg. faza leczenia, 24 tyg. faza przedłużona) <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> brak danych.</p>	<p><b>SITA</b> w dawce 100 mg/d +MET + SU (GLIM lub GLIKL) vs. <b>PLC</b> + MET + SU (GLIM lub GLIKL) W fazie przedłużonej (24-54 tydz.) do grupy placebo dodano pioglitazon w dawce 30 mg, natomiast do grupy SITA odpowiednio placebo zamiast pioglitazonu).</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T2DM;</li> <li>• wiek 18–78 lat;</li> <li>• HbA1c <math>\geq 7,5\%</math> oraz <math>\leq 10,5\%</math>;</li> <li>• terapia stabilnymi dawkami metforminy (<math>\geq 1500</math> mg/dzień) i glimepirydem (<math>\geq 2</math> mg/dzień) lub gliklazydem (<math>\geq 50\%</math> maksymalnej dawki rekomendowanej/dzień) przez <math>\geq 10</math> tyg. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• kobiety/mężczyźni w wieku rozrodczym, (kobiety stosujące antykoncepcję).</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T1DM;</li> <li>• terapia DPP-4, GLP-1 lub insulinami w trakcie 12 tyg. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• stosowanie kuracji odchudzającej lub leków wspomagających utratę masy ciała;</li> <li>• historia chorób wątroby, niewydolności serca, chorób serca, udaru, nadciśnienie, zaburzenia krwi, nowotwór;</li> <li>• zakażenie wirusem HIV;</li> <li>• ciąża.</li> </ul> <p><b>Liczebność populacji (ITT/mITT):</b> N=427/422 n=213/210 (SITA) n=214/212 (PLC)</p>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b> zmiana HbA1c w 24 tyg. w stosunku do wartości początkowej; <b>Drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana PPG (pomiar 2 godz. po posiłku);</li> <li>• zmiana FPG;</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane;</li> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do utraty z badania;</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
<p><b>Russel-Jones 2009</b> <u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk A/S</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b> Wieloośrodkowe, randomizowane, trzyramienne badanie kliniczne III fazy z zaślepieniem i z aktywną grupą kontrolną oraz placebo <b>Opis metody randomizacji:</b> randomizacja 2:1:2 za pomocą telefonicznego lub komputerowego systemu randomizacji;</p>	<p><b>LIR</b> 1,8 g + MET 2000 mg/d + GLIM (SU) 4 mg/d vs. <b>PLC</b> + MET 2000 mg/d + GLIM (SU) 4 mg/d; vs. <b>IGlar</b> (dawka dostosowywana w oparciu o poziom FPG; średnia dawka wynosiła 24 IU/d) + MET 2000 mg/d + GLIM (SU) 4 mg/d;</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Osoby w wieku 18-80 lat;</li> <li>• Cukrzyca typu 2;</li> <li>• Leczenie doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (94%-95% w terapii skojarzonej) w ciągu co najmniej 3 miesięcy przed skriningiem;</li> <li>• Poziom HbA1c od 7% do 10% (7,5%-10% w przypadku monoterapii OHA);</li> <li>• BMI <math>\leq 45</math> kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• Pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawa kontroli glikemicznej mierzona poziomem HbA1c;</li> <li>• redukcja poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) <math>&lt; 7\%</math> po 26 tyg.;</li> <li>• poprawa kontroli glikemii mierzonej FPG;</li> <li>• poprawa kontroli glikemii mierzonej PPG (stężenie glukozy po posiłku);</li> <li>• zmiana masy ciała; hipoglikemia; badania laboratoryjne i parametry życiowe;</li> </ul>

	<p><b>Zaslepienie:</b> Brak zaslepienia w grupie insuliny glargine. W grupie stosującej glimepiryd, metforminę i placebo tylko podawanie placebo było zaslepienie</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> Tak, pełny opis (liczba utraconych pacjentów z grupy LIR: 23; PLC: 18; IGlar: 13, oraz dodatkowo 5 pacjentów nieprzypisanych do żadnego z ramion badania);</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 3/5</p> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 107 ośrodków (rozmieśczone w 17 krajach)</p> <p><b>Okres leczenia:</b> 26 tyg.</p> <p><b>Hipoteza badawcza:</b> <i>superiority</i> insuliny glargine w porównaniu z placebo, jako terapii dodanych do leczenia metforminą oraz glimepirydem.</p>		<p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie insuliny w ciągu ostatnich 3 miesięcy (z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia w chorobach współistniejących);</li> <li>• Upośledzenie czynności nerek lub wątroby;</li> <li>• Istotna klinicznie choroba sercowo-naczyniowa;</li> <li>• Retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie plamki; nadciśnienie (<math>\geq 180/100</math> mmHg);</li> <li>• Choroba nowotworowa;</li> <li>• Ciąża;</li> <li>• Nawracające epizody hipoglikemii;</li> <li>• Seropozytywny wynik dla antygenu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C;</li> <li>• Stosowanie jakichkolwiek leków (za wyjątkiem OHA), które mogą wpłynąć na poziom glukozy we krwi.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup (ITT/PP)</u> N= 346/315 n= 232/219 (GLA/MET/GLIM) n= 114/96 (PLC/MET/GLIM)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany aktywności komórek <math>\beta</math> trzustki;</li> <li>• ocena parametrów związanych z ciśnieniem krwi oraz tętnem (skurczowe oraz rozkurczowe ciśnienie krwi, częstotliwość tętna);</li> <li>• zgony;</li> <li>• rezygnacje z badania ogółem;</li> <li>• rezygnacje z badania z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>• rezygnacje z badania z powodu braku skuteczności leczenia;</li> <li>• zdarzenia niepożądane ogółem;</li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane;</li> <li>• zdarzenia niepożądane związane z układem trawiennym.</li> </ul>
--	---	--	---	--

<sup>1</sup> wg klasyfikacji New York Heart Association;



### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Podstawowa analiza efektywności klinicznej przedłożona przez wnioskodawcę została oparta o wyniki 5 randomizowanych, zaślepionych badań klinicznych III fazy oraz jednego badania klinicznego II fazy (Rosenstock 2012), przeprowadzonych w układzie grup równoległych. Większość z nich cechuje się wysoką jakością, ocenianą wg skali Jadad. Cztery spośród nich, tj. CANTATA-D, CANTATA-SU, CANTATA-D2 oraz CANTATA-MSU wyróżniają się najwyższym możliwym poziomem wiarygodności, uzyskując 5 punktów na 5 możliwych do zdobycia. Pozostałe dwie próby kliniczne, Rosenstock 2012 oraz NCT01381900, z powodu braku opisu metody zaślepienia oceniono na 4 punkty w skali Jadad na 5 możliwych do zdobycia. Wszystkie z wymienionych zawierały prawidłowo przeprowadzoną randomizację grup pacjentów do odpowiednich grup oraz jej opis, a także szczegółowy opis powodów utraty chorych z badania. Wymienione próby kliniczne dostarczają informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa kanagliflozyny w porównaniu z aktywnym komparatorem lub z placebo, gdzie jako kointerwencję stosowano metforminę (próby CANTATA-D, CANTATA-SU, Rosenstock 2009) oraz w przypadku trzech badań – metforminę w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika (próby NCT0138900, CANTATA-D2, CANTATA-MSU). Rodzaj kointerwencji jest więc zgodny z wnioskiem refundacyjnym dla produktu leczniczego Invokana.

Wszystkie z wymienionych powyżej prób klinicznych charakteryzowały się dużą liczbą włączonych pacjentów, co dodatkowo podnosi wiarygodność otrzymanych na ich podstawie wyników. Liczebność poszczególnych badań wahała się od 469 (CANTATA-MSU) do 1452 pacjentów (CANTATA-SU). We wszystkich z włączonych prób klinicznych chorzy kontynuowali dotychczas stosowane terapie, z wyjątkiem CANTATA-SU, w której na 12 tygodni przed randomizacją zaprzestano stosowania innych substancji niż metformina. Od treści wskazania refundacyjnego odbiega natomiast objęta ww. próbami klinicznymi populacja. Żadne z badań nie obejmuje populacji pacjentów z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>. Średni poziom tego wskaźnika w poszczególnych ramionach badań waha się między 30,6 w grupie PLC próby Rosenstock 2009 do 33,3 kg/m<sup>2</sup> w ramieniu CANA 100 próby CANTATA-MSU. Innym warunkiem podjęcia leczenia CANA, zgodnie z wnioskiem, jest wyjściowy poziom HbA1c  $\geq 8\%$ . Tylko dwie spośród włączonych prób klinicznych badają populację, u której średni poziom plasuje się na tak zdefiniowanym poziomie we wszystkich ramionach (CANTATA-D2 oraz CANTATA-MSU). Powyższe fakty obniżają wiarygodność badań w odniesieniu do efektywności leku stosowanego we wnioskowanej populacji, jednak jak zaznaczają Autorzy AKL, niedostępne były publikacje zawierające dane dotyczące populacji o wymaganej charakterystyce. We wszystkich badaniach pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana poziomu HbA1c względem wartości wyjściowej. Okres leczenia wahał się między 12 a 52 tygodniami. W próbach CANTATA-SU oraz CANTATA-D2 testowano hipotezę o braku niższości badanej interwencji względem komparatora, natomiast w badaniach NCT01381900 oraz CANTATA-MSU hipotezą badawczą było udowodnienie wyższości badanej interwencji. W próbie Rosenstock 2012 brak jest jednoznacznych danych na temat testowanej hipotezy, a w próbie CANTATA-D hipoteza badawcza określona była odmiennie w zależności od rodzaju porównania (CANA 300 vs PLC – hipoteza *superiority*, CANA 100 vs. CANA 300 – hipoteza *non-inferiority*).

Ponadto, do analizy efektywności klinicznej włączono osiem randomizowanych badań eksperymentalnych, które umożliwiły wnioskodawcy stworzenie sieci porównań, służących do przeprowadzenia porównania pośredniego wnioskowanej technologii i insuliny glargine, będącej komparatorem wymaganym (dla której nie odnaleziono prób klinicznych typu *head to head*). W analizie tej uwzględniono obok badań CANTATA-D2 oraz CANTATA-MSU, w których porównywano CANA z PLC, 2 badania nad insuliną glargine w porównaniu z liraglutylem lub eksenatydem (GLP-1), 2 pozostałe badania analizujące substancje z grupy leków inkretynowych GLP-1, oraz 4 próby dotyczące skuteczności substancji z grupy DPP-4. Badania te oceniono jako wysokiej lub średniej jakości. Spośród nich tylko jedna próba otrzymała maksymalną liczbę 5 punktów w skali Jadad (Moses 2013), natomiast dwa kolejne, ze względu na brak opisu metody zaślepienia uzyskały 4 punkty (Apovian 2010 i Hermansen 2007), a pozostałych pięć oceniono na 3 punkty na 5 możliwych do zdobycia w skali Jadad (Heine 2005, Kendall 2005, Lukashovich 2013, NCT01076075, Russel-Jones 2009). We wszystkich tych badaniach nie przeprowadzono zaślepienia przebiegu badania, a co z tym się wiąże nie przedstawiono opisu jego metody. We wszystkich z włączonych prób klinicznych jako kointerwencję stosowano metforminę w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika, co jest zgodne z wnioskiem refundacyjnym dla produktu Invokana.

Liczebność populacji jest zróżnicowana między ww. badaniami, wahając się od 196 pacjentów zrandomizowanych w próbie Apovian 2010 (w AKL wnioskodawcy wykorzystano wyniki tylko jednej z podgrup, uwzględniającej 69 pacjentów) do 734 pacjentów w próbie Kendall 2005. Podobnie jak w przypadku badań włączonych do analizy głównej, żadna z prób wykorzystanych do porównania MTC nie spełniała warunku zgodności populacji z wymaganiami określonymi wskazaniem refundacyjnym, niemniej jednak jej charakterystyka była bardziej zbliżona do wymaganej niż w przypadku badań typu *head to head*.



w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Średni poziom BMI zrandomizowanych pacjentów wynosił od 27,9 kg/m<sup>2</sup> (ramię VILD w próbie Lukashevich 2013) do 34,3 kg/m<sup>2</sup> (ramię PLC w próbie Apovian 2010), gdzie poziom 30 kg/m<sup>2</sup> przekroczone w 5 z 8 badań (w dwóch badaniach wynosił <30, a dla jednej z prób nieznaną jest średni poziom BMI). Odmiennie od publikacji opisujących porównania bezpośrednie, wszystkie z badań spełniały kryterium związane z poziomem HbA<sub>1c</sub>, której średnia wartość w każdej z prób wynosiła  $\geq 8\%$  (z wyjątkiem ramienia PLC w próbie Apovian 2010, gdzie HbA<sub>1c</sub>: 7,9%). Okres leczenia w analizowanych badaniach był zbliżony i wynosił od 24 do 30 tygodni. Pierwszorzędnym punktem końcowym była w każdym przypadku zmiana poziomu HbA<sub>1c</sub> w momencie zakończenia okresu leczenia w stosunku do wartości początkowej. W przeważającej liczbie prac testowano hipotezę o wyższości badanej interwencji nad komparatorem, a tylko w próbie Heine 2005 przyjęto hipotezę *non-inferiority*, natomiast w próbie Russel-Jones 2009 hipotezy badawcze różniły się w zależności od porównywanych ramion badania (dla porównania LIR vs IGl<sub>ar</sub> – hipoteza *non-inferiority*, dla porównania LIR vs EXE – hipoteza *superiority*). W próbie NCT01076075, której wyniki dostępne były jedynie w formie danych z rejestru badań klinicznych nie określono typu hipotezy badawczej.

**Tabela 16. Zestawienie porównań włączonych do porównania pośredniego metodą sieciową**

Badanie	Porównanie
CANTATA-MSU	CANA 300 vs CANA100
	CANA 300 vs PLC
	CANA100 vs PLC
CANTATA-D2	CANA 300 vs SITA
Kendall 2005	EXE 10 $\mu$ g vs EXE 5 $\mu$ g
	EXE 5 $\mu$ g vs PLC
Apovian 2010, Kendall 2005	EXE 10 $\mu$ g vs PLC
Heine 2005	IGlar vs EXE 10 $\mu$ g
Russell-Jones 2009	IGlar vs LIR
	IGlar vs PLC
	LIR vs PLC
Moses 2013	SAX vs PLC
Hermansen 2007, NCT01076075	SITA vs PLC
Lukashevich 2013	VILDA vs PLC

Ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane przez Autorów AKL:

1. Dane pozwalające na bezpośrednie porównanie CANA z wymaganymi komparatorami dostępne były wyłącznie w populacji osób po niepowodzeniu monoterapii MET. Z kolei w populacji po niepowodzeniu leczenia MET+SU nie odnaleziono badań porównujących CANA z insulinoterapią prostą, stanowiącą główny komparator w warunkach polskich, stąd konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego w tej grupie chorych.
2. Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii ogółem posiadają ograniczoną wartość merytoryczną z uwagi na ich niską precyzję, co wynikało najprawdopodobniej z różnic w odniesieniu do definicji, a tym samym częstości raportowania hipoglikemii ogółem pomiędzy włączonymi badaniami.
3. W ramach przeszukania systematycznego badań do porównania pośredniego nie odnaleziono wiarygodnych dowodów dla NPH będącej głównym komparatorem dla CANA w terapii trójlekowej, stąd porównanie CANA z insulinoterapią prostą przeprowadzono w oparciu o wyniki badań oceniających IGl<sub>ar</sub>. Podejście takie ma charakter konserwatywny (faworyzuje NPH względem CANA), gdyż skuteczność IGl<sub>ar</sub> pod względem kontroli glikemii jest co najmniej równa skuteczności NPH, natomiast rzadziej powoduje epizody hipoglikemii.
4. W żadnym z badań nie przedstawiono analizy pozwalającej na ocenę skuteczności CANA w populacji docelowej (BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> oraz HbA<sub>1c</sub>  $\geq 8\%$ ), dlatego wnioskowanie w tym zakresie oparto na nieopublikowanych wynikach analizy warstwowej przeprowadzonej w populacji zbliżonej do docelowej (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oraz HbA<sub>1c</sub>  $\geq 8\%$ ) dostarczonych przez Janssen-Cilag.
5. W badaniach włączonych do porównania pośredniego dla insulinoterapii prostej ramiona otrzymujące insulinę nie podlegały zaślepieniu, co wynika z różnic w sposobach ustalania dawek pomiędzy insulinami oraz lekami hipoglikemizującymi. Brak zaślepienia może zwiększać ryzyko błędów oceny subiektywnych punktów końcowych, przy czym jego wpływ na wyniki niniejszego opracowania jest ograniczony, gdyż w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej ocenie poddano głównie obiektywne punkty końcowe.

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Synteza wyników w analizie przedłożonej przez wnioskodawcę jest kompletna i przejrzysta. Dane dla dwóch typów porównań – bezpośredniego i pośredniego, zaprezentowano w formie tabelarycznej oraz opisowej. Podczas przeprowadzonej weryfikacji nie stwierdzono istotnych błędów w ekstrakcji danych. Ze względu na ograniczoną liczbę dowodów naukowych w poszczególnych typach porównań (badania typu *head to head*), w AKL przeprowadzono jedynie analizę jakościową, natomiast dla porównania pośredniego przedstawiono zarówno pełną analizę ilościową jak i jakościową.

Ekstrakcję danych z badań włączonych do AKL dokonywało czterech analityków według opracowanego formularza. Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została zweryfikowana przez jednego z pięciu analityków.

Wyniki porównania kanagliflozyny z innymi opcjami terapeutycznymi w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH), zaś dla zmiennych ciągłych przedstawiono w postaci średniej różnicy (MD) wraz z 95-procentowym przedziałem ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

Wyniki porównania pomiędzy grupami wyrażone w postaci wartości średnich po statystycznym dostosowaniu do czynników zakłócających (np. średnie najmniejszych kwadratów, LSM), prezentowano wyłącznie wtedy, gdy były one przedstawione w publikacji (nie przeprowadzono własnej analizy statystycznej z uwagi na niepewność takich oszacowań). W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, w ramach której dane dla pacjentów utraconych z badania szacowano metodą LOCF (ang. *Last Observation Carried Forward*, ostatnia dostępna obserwacja). W sytuacji braku danych z analizy ITT, korzystano z innych dostępnych wyników.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007/2010,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

Z powodu braku badań H2H (ang. *head-to-head*) porównujących w sposób bezpośredni kanagliflozynę z niektórymi aktywnymi komparatorami (np. insulinoterapia prosta, EXE, LIR), w terapii trójlekowej w skojarzeniu z MET + SU przeprowadzono porównanie pośrednie metodą MTC (ang. *Mixed Treatment Comparison*). W analizie MTC, podobnie jak w klasycznej metodzie metaanaliz, rozważa się model efektów stałych (*fixed effect model*) oraz losowych (*random effect model*). Wyboru modelu dokonywano w zależności od heterogenności badań oraz wartości parametru DIC (ang. *Deviance Information Criterion*), uwzględniającego złożoność modelu i adekwatność dopasowania. Parametr DIC, będący miarą dopasowania estymowanych w modelu wartości do rzeczywistości, uwzględnia złożoność modelu i adekwatność dopasowania. Zaleca się wybieranie modelu o niższej wartości DIC. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy wartością DIC dla modelu stałego i losowego  $>10$  zdecydowanie wyklucza model o wyższej wartości DIC, natomiast w przypadku różnicy na poziomie 5-10 przyjmuje się, że przewaga jednego modelu nad drugim jest znacząca. W przypadku różnicy nie większej niż 5, przy wyborze modelu należy kierować się dodatkowymi informacjami, np. zgodnością wyników modelu z wynikami badań bezpośrednich.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W ramach analizy skuteczności klinicznej kanagliflozyny (w terapii dwu- lub trójlekowej) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, u których stwierdzono poziom HbA1c  $\geq 8\%$  oraz BMI  $\geq 35$  oraz u których leczenie metforminą i/lub pochodną sulfonilomocznika okazało się nieskuteczne, wnioskodawca przeprowadził dwa typy porównań – bezpośrednio (na podstawie 6 RCT), a także porównanie pośrednie, z wykorzystaniem metody sieciowej (8 RCT). Należy jednak podkreślić fakt braku dowodów naukowych, w których populacje badane spełniałyby wszystkie kryteria włączenia do przeglądu. Spośród wszystkich analizowanych prób eksperymentalnych, żadna nie poddawała terapii wyłącznie chorych ze średnim poziomem BMI  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ , a tylko w części badań stwierdzono średni poziom hemoglobiny glikowanej  $\geq 8\%$ . W związku z powyższym, w pierwszej części analizy przedstawiono dane wyodrębnione dla podgrup najbardziej zbliżonych swoją charakterystyką wejściową do populacji wnioskowanej, tj. z BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  oraz poziomem HbA1c  $\geq 8\%$ . W pozostałej części analizy pominięto predefiniowane kryteria włączenia i przedstawiono wyniki dla populacji ogólnych zidentyfikowanych prób klinicznych, bez względu na poziom HbA1c oraz BMI.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

**WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ W PODGRUPIE OSÓB OTYŁYCH (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) Z NIEWYRÓWNANĄ GLIKEMIA (HbA1c ≥ 8%)**

**Wyniki porównania bezpośredniego CANA vs. SU w skojarzeniu z metforminą**

AKL wnioskodawcy zawiera zestawienie wyników dotyczących skuteczności klinicznej CANA w skojarzeniu z metforminą na podstawie porównania z pochodną sulfonilomocznika stosowaną w analogicznym schemacie. Przedłożone dane zostały pozyskane jako dodatkowe materiały od podmiotu odpowiedzialnego dla produktów Invokana, będące analizą podgrup badania CANTATA-SU. Wyniki te przedstawione zostały w AKL wnioskodawcy w formie tabelarycznej jako dane dotyczące porównania CANA+MET z sitagliptyną w monoterapii, aczkolwiek opis tychże wyników jasno wskazuje, że dane dotyczą porównania kanagliflozyny z pochodnymi sulfonilomocznika, podawanymi w skojarzeniu z MET. Brak odniesienia bibliograficznego do zaprezentowanych danych uniemożliwił weryfikację ich zgodności ze źródłem, jednak ze względu na brak innych wiarygodnych informacji na temat skuteczności w wymienionej subpopulacji zdecydowano o włączeniu poniższych danych do AWA.

**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności kanagliflozyny w porównaniu do pochodnych sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą w populacji chorych z BMI ≥ 30 i poziomem HbA1c ≥ 8% (CANTATA-SU) – zmienne ciągłe**

Punkt końcowy	OI [tyg]	Dawka CANA	CANA + MET		SU + MET		LSMD (95% CI)	Populacja ogólna: LSMD (95% CI)
			N	Średnia	N	Średnia		
Redukcja poziomu HbA1c [%]	52	100						
		300						
Redukcja poziomu FPG [mmol/l]		100						
		300						
Zmiana masy ciała [kg]		100						
		300						
Zmiana SBP [mmHg]		100						
		300						

\*okres interwencji wyrażony w tygodniach

Kanagliflozyna w dawce 100 mg wykazała

Wyniki dotyczące kanagliflozyny w wyższej dawce, 300 mg, świadczą o

**Tabela 18. Wyniki porównania bezpośredniego CANA vs. SITA w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (CANTATA-D2) – zmienne ciągłe**

Punkt końcowy	OI [tyg]	Dawka CANA	CANA+MET+SU		SITA + MET+SU		LSMD (95% CI)	Populacja ogólna: LSMD (95% CI)
			N	Średnia	N	Średnia		
Redukcja poziomu HbA1c [%]	52	300	■	■	■	■	■	■
Redukcja poziomu FPG [mmol/l]				■	■	■	■	■
Zmiana masy ciała [kg]				■	■	■	■	■
Zmiana SBP [mmHg]				■	■	■	■	■

W terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonylomocznika kanagliflozyna w dawce 300 mg wykazała

**WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ W POPULACJI OGÓLNEJ, BEZ WZGLĘDU NA POZIOM BMI ORAZ HbA1c**

**Wyniki porównania bezpośredniego CANA vs. PLC w skojarzeniu z metforminą**

Skuteczność kliniczna kanagliflozyny stosowanej w terapii dwulekowej z metforminą w porównaniu z placebo w terapii dodanej do metforminy została oceniona na podstawie dwóch badań eksperymentalnych, w tym próby klinicznej III fazy: **CANTATA-D** oraz II fazy: **Rosenstock 2012**.

**Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności kanagliflozyny w porównaniu do placebo podawanych w skojarzeniu z metforminą (CANTATA-D, Rosenstock 2012) – zmienne dychotomiczne**

Punkt końcowy	Badanie	OI *	Dawka CANA	n/N (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
				CANA + MET	PLC + MET			
HbA1c <7%	CANTATA-D	26	100	166/365 (46)	54/181 (30)	<b>1,52</b> (1,19; 1,96)	-	7 (5; 14)
			300	208/360 (58)		<b>1,94</b> (1,52; 2,46)	-	4 (3; 6)

\*okres interwencji wyrażony w tygodniach

Wyniki dotyczące spadku poziomu hemoglobiny glikowanej poniżej poziomu 7% świadczą o istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwie poprawy kontroli glikemii w grupie pacjentów poddawanych terapii CANA względem PLC. W grupie CANA 100 ryzyko względne wystąpienia tak zdefiniowanej odpowiedzi na leczenie wyniosło **1,52 (95% CI:1,19; 1,96)**, natomiast w grupie CANA 300 było wyższe i wyniosło **1,94 (1,52; 2,46)**.

**Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności kanagliflozyny w porównaniu do placebo podawanych w skojarzeniu z metforminą (CANTATA-D, Rosenstock 2012) – zmienne ciągłe**

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg]	Dawka CANA	CANA + MET		PLC + MET		LSMD (95% CI)
				N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Redukcja	Rosenstock	12	100	62	-0,76 (0,99)	61	-0,22 (0,70)	<b>-0,51</b>

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

poziomu HbA1c [%]	2012							<b>(-0,80; -0,21)</b>
	CANTATA-D	26		365	-0,79 (0,04)*	181	-0,17 (0,06)*	<b>-0,62 (-0,76; -0,48)</b>
	Rosenstock 2012	12	300	60	-0,92 (0,70)	61	-0,22 (0,70)	<b>-0,71 (-1,01; 0,41)</b>
	CANTATA-D	26		360	-0,94 (0,04)*	181	-0,17 (0,06)*	<b>-0,77 (-0,91; -0,64)</b>
Redukcja poziomu FPG [mmol/l]	Rosenstock 2012	12	100	63	-1,4 (1,70)	62	0,20 (1,58)	<b>-1,4 (-1,98; -0,92)</b>
	CANTATA-D	26		365	-1,52 (0,1)*	181	0,14 (0,14)*	<b>-1,65 (-1,98; -1,32)</b>
	Rosenstock 2012	12	300	61	-1,4 (1,87)	62	0,20 (1,58)	<b>-1,8 (-2,32; -1,26)</b>
	CANTATA-D	26		360	2,1 (0,11)	181	0,14 (0,14)*	<b>-2,2 (2,6; 1,9)</b>
Redukcja poziomu PPG [mmol/l]	CANTATA-D	26	100	298	-2,7 (0,2)*	129	-0,6 (0,3)*	<b>-2,1 (-2,7; -1,5)</b>
			300	288	-3,2 (0,2)*	129	-0,6 (0,3)*	<b>-2,6 (-3,2; -2,0)</b>
Zmiana masy ciała [%]	Rosenstock 2012	12	100	64	-2,6 (2,3)	62	-1,1 (2,4)	<b>-1,5 (-2,5; -0,6)</b>
	CANTATA-D	26		365	-3,7 (0,2) <sup>b</sup>	181	-1,2 (0,3)*	<b>-2,5 (-3,1; -1,9)</b>
	Rosenstock 2012	12	300	62	-3,4 (2,8)	62	-1,1 (2,4)	<b>-2,3 (-3,3; -1,4)</b>
	CANTATA-D	26		360	-4,2 (0,2)*	181	-1,2 (0,3)*	<b>-2,9 (-3,5; -2,3)</b>
Zmiana SBP [mmHg]	Rosenstock 2012	12	100	64	1,0 (1,3) <sup>a</sup>	65	-1,3 (1,5) <sup>a</sup>	2,3 <sup>b</sup>
	CANTATA-D	26		365	-3,84 (0,60)*	181	1,52 (0,83)*	<b>-5,36 (-7,28; -3,44)</b>
	Rosenstock 2012	12	300	64	-4,9 (1,5) <sup>a</sup>	65	-1,3 (1,5) <sup>a</sup>	-3,6 <sup>b</sup>
	CANTATA-D	26		360	-5,06 (0,61)*	181	1,52 (0,83)*	<b>-6,58 (-8,50; -4,65)</b>

\*LSM (SE); <sup>a</sup> Brak informacji odnośnie raportowanej miary rozrzutu w badaniu [średnia (SD lub SE)]; <sup>b</sup> MD obliczenia własne (brak możliwości wyliczenia 95% CI);

Na podstawie powyżej przedstawionych wyników można stwierdzić wyższą korzyść kliniczną z zastosowania kanagliflozyny w zakresie wszystkich z ocenianych w badaniu CANTATA-D oraz Rosenstock 2012 punktów końcowych dotyczących kontroli glikemii. Zarówno podawana w dawce 100 mg jak i 300 mg, wnioskowana interwencja znamienne statystycznie obniża średni poziom HbA1c, poziom glikemii na czczo (FPG), a także poziom glikemii po posiłku (PPG). Wyniki osiągnęły poziom istotności statystycznej po 12 tygodniach leczenia w badaniu Rosenstock 2012 oraz po 26 tygodniach w badaniu CANTATA-D. Znaczne korzyści z leczenia zidentyfikowano w ocenie masy ciała pacjentów poddawanych terapii CANA 100 oraz CANA 300 skojarzonych z metforminą w zestawieniu z chorymi przyjmującymi placebo w połączeniu z metforminą, przy czym wyższa dawka leku powoduje większą średnią redukcję masy ciała. Na podstawie badania CANTATA-D w grupie CANA stwierdzono także znamienne statystycznie niższe ciśnienie skurczowe krwi tętniczej (SBP), zarówno dla dawki 100 mg jak i 300 mg w porównaniu z PLC.

### **Wyniki porównania bezpośredniego CANA vs. SU w skojarzeniu z metforminą**

Skuteczność kliniczna kanagliflozyny stosowanej w terapii dwulekowej z metforminą w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika w terapii dodanej do metforminy została oceniona na podstawie jednego badania klinicznego III fazy – CANTATA-SU, dla którego wyniki opracowano po 52 i po 104 tygodniach leczenia.



**Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności kanagliflozyny w porównaniu do pochodnych sulfonilomocznika podawanych w skojarzeniu z metforminą (CANTATA-SU) – zmienne dichotomiczne**

Punkt końcowy	OI [tyg]	Dawka CANA	n/N (%)		RB (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
			CANA+MET	SU + MET			
<b>HbA1c &lt;7%</b>	52	100	256/478 (54)	264/473 (56)	0,96 (0,85; 1,08)	-0,02 (-0,09; 0,04)	-
	104		205/483 (43)	212/482 (44)	0,96 (0,83; 1,12)	-0,02 (-0,08; 0,05)	-
	52	300	285/474 (60)	264/473 (56)	1,08 (0,97; 1,20)	0,04 (-0,02; 0,11)	-
	104		244/485 (50)	212/482 (44)	<b>1,14</b> <b>(1,003; 1,31)</b>	-	<b>16</b> <b>(8; 2174)</b>
<b>HbA1c &lt;6,5%</b>	52	100	122/478 (26)	145/473 (31)	0,83 (0,68; 1,02)	-0,05 (-0,11; 0,01)	-
		300	145/474 (31)		1,00 (0,82; 1,21)	-0,001 (-0,06; 0,06)	-

W terapii skojarzonej z metforminą kanagliflozyna charakteryzuje się porównywalnym do pochodnych sulfonilomocznika profilem skuteczności w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących HbA1c na poziomie <7% oraz <6,5%. HbA1c na niższym poziomie niż 6,5% bądź 7% po 52 tygodniach leczenia uzyskiwana jest tak samo często w obydwu badanych grupach, zarówno gdy CANA podawana jest w dawce 100 mg jak i 300 mg. Wyniki uzyskane po 104 tygodniach obserwacji również świadczą o podobnej korzyści z zastosowania CANA 100 i pochodnych sulfonilomocznika w zakresie odsetka pacjentów, u których poziom HbA1c redukuje się do <7%. Jedyną znamioną statystycznie różnicą między porównywanymi terapiami jest odsetek pacjentów, którzy uzyskali poziom HbA1c <7% gdy porównywano CANA 300 z SU po 104 tygodniach leczenia – wówczas wyniki świadczą o istotnie statystycznie większej korzyści z zastosowania kanagliflozyny w dawce 300 mg w porównaniu do pochodnych sulfonilomocznika.

**Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności kanagliflozyny w porównaniu do pochodnych sulfonilomocznika podawanych w skojarzeniu z metforminą (CANTATA-SU) – zmienne ciągłe**

Punkt końcowy	OI [tyg]	Dawka CANA	CANA + MET		SU + MET		LSMD (95% CI)
			N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	
<b>Redukcja poziomu HbA1c [%]</b>	52	100	478	-0,82 (0,04)	473	-0,81 (0,04)	-0,01 (-0,11; 0,09)
	104		483	-0,65 (0,04)	482	-0,55 (0,04)	-0,09 (-0,2; 0,01)
	52	300	474	-0,93 (0,04)	473	-0,81 (0,04)	<b>-0,12 (-0,22; -0,02)</b>
	104		485	-0,74 (0,04)	482	-0,55 (0,04)	<b>-0,18 (-0,29; -0,08)</b>
<b>Redukcja poziomu FPG [mmol/l]</b>	52	100	483	-1,35 (b.d.)	482	-1,02 (b.d.)	<b>-0,33 (-0,6; -0,1)</b>
	104		485	-1,1 (0,1)	482	-0,6 (0,1)	<b>-0,5 (-0,7; -0,3)</b>
	52	300	485	-1,52 (b.d.)	482	-1,02 (b.d.)	<b>-0,51 (-0,7; -0,3)</b>
	104		485	-1,3 (0,1)	482	-0,6 (0,1)	<b>-0,7 (-0,9; -0,4)</b>
<b>Zmiana masy ciała [kg]</b>	52	100	479	-3,7 (0,2)	478	0,7 (0,2)	<b>-4,4 (-4,8; -3,9)</b>
		300	480	-4,0 (0,2)			<b>-4,7 (-5,2; -4,3)</b>
<b>Zmiana SBP [mmHg]</b>	52	100	479	-3,3 (0,6)	480	0,2 (0,6)	<b>-3,5 (-4,9; -2,1)</b>
	104		483	-2,0 (0,6)	482	1,7 (0,6)	<b>-3,7 (-5,2; -2,3)</b>
	52	300	480	-4,6 (0,6)	480	0,2 (0,6)	<b>-4,8 (-6,2; -3,4)</b>
	104		485	-3,1 (0,6)	482	1,7 (0,6)	<b>-4,8 (-6,2; -3,4)</b>

\*okres interwencji wyrażony w tygodniach

Uzyskane wyniki świadczą o znamionych statystycznie różnicach pomiędzy kanagliflozyną stosowaną w dawce 100 mg lub 300 mg a pochodną sulfonilomocznika w zakresie redukcji poziomu FPG, zmiany masy ciała oraz zmiany SBP, zarówno po 52 jak i po 104 tygodniach obserwacji, przy czym dawka 300 mg przynosi większe korzyści z terapii CANA. Dawka ta powoduje również istotnie statystycznie większą redukcję poziomu HbA1c po 52 i po 104 tygodniach leczenia. Niższa dawka leku, 100 mg, wykazuje



natomiast zbliżoną skuteczność do technologii komparatywnej, zarówno po 52 tygodniach jak i po dłuższym okresie obserwacji równym 104 tygodnie.

**Wyniki porównania bezpośredniego CANA vs. SITA w skojarzeniu z metforminą**

Skuteczność kliniczna kanagliflozyny stosowanej w terapii dwulekowej z metforminą w porównaniu z sitagliptyną, lekiem z grupy inhibitorów DPP-4, stosowanym z metforminą została oceniona na podstawie dwóch badań eksperymentalnych, w tym próby klinicznej III fazy: **CANTATA-D**, dla której wyniki przedstawiono po 26 i 52 tygodniach obserwacji oraz badania II fazy: **Rosenstock 2012**, gdzie wyniki przedstawiono po 12 tygodniach obserwacji.

**Tabela 23 Wyniki analizy skuteczności kanagliflozyny w porównaniu do sitagliptyny podawanych w skojarzeniu z metforminą (CANTATA-D) – zmienne dichotomiczne**

Punkt końcowy	OI [tyg]	Dawka CANA	n/N (%)		RR (95% CI)	NNT/RD (95% CI)
			CANA + MET	SITA + MET		
HbA1c <7%	26	100	166/365 (46)	193/354 (55)	<b>0,83</b> <b>(0,72; 0,97)</b>	<b>11</b> <b>(7; 57)</b>
	52		151/365 (41)	179/354 (51)	<b>0,82</b> <b>(0,70; 0,96)</b>	<b>11</b> <b>(7; 52)</b>
	26	300	208/360 (58)	193/354 (55)	1,06 (0,93; 1,21)	0,03 (-0,04; 0,11)
	52		197/360 (55)	179/354 (51)	1,08 (0,94; 1,24)	0,04 (-0,03; 0,11)

Redukcja poziomu HbA1c do poziomu poniżej 7% występuje w grupie leczonej CANA 100 istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie komparatora. Prawdopodobieństwo wystąpienia tak zdefiniowanej odpowiedzi na leczenie jest o 17% niższe po 26 tygodniach obserwacji oraz o 18% niższe po 52 tygodniach. W przypadku stosowania wyższej dawki wnioskowanego leku (300 mg) różnica zmniejsza się, powodując porównywalną skuteczność kanagliflozyny i sitagliptyny po 26 tygodniach i po 52 tygodniach leczenia.

**Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności kanagliflozyny w porównaniu do sitagliptyny podawanych w skojarzeniu z metforminą (CANTATA-D, Rosenstock 2012) – zmienne ciągłe**

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg]	Dawka CANA	CANA + MET		SIT + MET		MD (95% CI)
				N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Redukcja poziomu HbA1c [%]	Rosenstock 2012	12	100	62	-0,76 (0,99)	62	-0,74 (0,62)	-0,02 (-0,31; 0,27)
	CANTATA-D	26		365	-0,79 (0,04)*	354	-0,82 (0,04)*	0,03**
		52		365	-0,73 (0,05)*	354	-0,73 (0,05)*	0,00 (-0,12; 0,12)
	Rosenstock 2012	12	300	60	-0,92 (0,70)	62	-0,74 (0,62)	-0,18 (-0,41; 0,05)
	CANTATA-D	26		360	-0,94 (0,04)*	354	-0,82 (0,04)*	-0,12**
		52		360	-0,88 (0,05)	354	-0,73 (0,05)*	<b>-0,15</b> <b>(-0,27; -0,03)</b>
Redukcja poziomu FPG [mmol/l]	Rosenstock 2012	12	100	63	-1,4 (1,70)	64	-0,7 (1,77)	<b>-0,70</b> <b>(-1,30; -0,10)</b>
	CANTATA-D	26		365	-1,52 (0,1)*	354	-1,12 (0,11)*	-0,40**
		52		365	-1,5 (0,1)*	354	-1,0 (0,1)*	<b>-0,47</b> <b>(-0,74; -0,21)</b>
	Rosenstock 2012	12	300	61	-1,4 (1,87)	64	-0,7 (1,77)	<b>-0,70</b> <b>(-1,34; -0,06)</b>
	CANTATA-D	26		360	-2,1 (0,11)*	354	-1,12 (0,11)*	-0,98**
		52		360	-2,0 (0,1)*	354	-1,0 (0,1)*	<b>-0,97</b> <b>(-1,23; -0,71)</b>
Redukcja	CANTATA-D	26	100	298	-2,7 (0,2)**	295	-2,7 (0,2)**	0,0**

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg]	Dawka CANA	CANA + MET		SIT + MET		MD (95% CI)
				N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
poziomu PPG [mmol/l]		26	300	288	-3,2 (0,2)**	295	-2,7 (0,2)**	-0,5**
Zmiana masy ciała [kg]	Rosenstock 2012	12	100	64	-2,6 (2,3)	64	-0,6 (3,0)	<b>-2,00</b> <b>(-2,93; -1,07)</b>
	CANTATA-D	26		365	-3,7 (0,2)*	355	-1,2 (0,2)*	-2,50*
		52		365	-3,8 (0,2)*	355	-1,3 (0,2)*	<b>-2,4</b> <b>(-3,0; -1,8)</b>
	Rosenstock 2012	12	300	62	-3,4 (2,8)	64	-0,6 (3,0)	<b>-2,80</b> <b>(-3,81; -1,79)</b>
	CANTATA-D	26		360	-4,2 (0,2)*	355	-1,2 (0,2)*	<b>-3,00**</b>
		52		360	-4,2 (0,2)*	355	-1,3 (0,2)*	<b>-2,9 (-3,4; -2,3)</b>
Zmiana SBP [mmHg]	Rosenstock 2012	12	100	64	1,0 (1,3)	65	-0,8 (1,4)	1,8**
	CANTATA-D	26		365	-3,84 (0,6)*	355	-1,83 (0,61)*	-2,01**
		52		365	-2,1 (1,8)	355	-0,7 (0,6)*	<b>-2,87</b> <b>(-4,46; -1,28)</b>
	Rosenstock 2012	12	300	64	-4,9 (1,5)	65	-0,8 (1,4)	-4,1**
	CANTATA-D	26		360	-5,06 (0,61)*	355	-1,83 (0,61)*	-3,23**
		52		360	-4,7 (0,6)*	355	-0,7 (0,6)*	<b>-3,99</b> <b>(-5,59; -2,39)</b>

\*LSM (SE); \*\*LSMD obliczenia własne Autorów AKL (brak możliwości wyliczenia 95% CI)

Porównanie kanagliflozyny z sitagliptyną, podawanych w terapii dwulekowej z metforminą, wskazuje na porównywalny profil skuteczności badanych interwencji w zakresie redukcji poziomu HbA1c. Istotnie statystycznie większa zmiana tego wskaźnika po leczeniu CANA była widoczna jedynie w próbie CANTATA-D po 52 tygodniach obserwacji, gdy lek ten był stosowany w dawce 300 mg (MD: -0,15 [95% CI: -0,27; -0,03]). Znamienności statystycznej nie osiągnęły wyniki uzyskane po krótszym czasie obserwacji (12 lub 24 tyg.) ani wyniki dla CANA 100 po 12, 26 ani 52 tygodniach leczenia.

Przewagę terapii CANA nad SITA zaobserwowano natomiast w przypadku redukcji poziomu FPG, zarówno w przypadku stosowania CANA 100 jak i CANA 300 po 12 tygodniach obserwacji w badaniu Rosenstock 2012 oraz po 52 tygodniach w próbie CANTATA-D. Poziomu znamienności statystycznej nie osiągnęły wyniki uzyskane po 26 tygodniach leczenia. Poziom glikemii po posiłku oceniany w badaniu CANTATA-D wykazał porównywalną skuteczność analizowanych interwencji (analizując obie wnioskowane dawki CANA: 100 i 300 mg). Na podstawie zaprezentowanych wyników można również stwierdzić znamienne większą redukcję masy ciała, powodowaną przez leczenie CANA 100 względem SITA oraz CANA 300 względem SITA. Obie dawki leku przyczyniają się do istotnie statystycznie większej utraty masy ciała, zarówno po 12 tygodniach w próbie Rosenstock 2012 jak też po 52 tygodniach w badaniu CANTATA-D. Podobnie jak w przypadku poziomu FPG, brak istotnych statystycznie różnic między porównywanymi terapiami w zakresie zmiany masy ciała w porównaniu do stanu wyjściowego stwierdzono tylko po 26 tygodniach obserwacji dla dawki 100 mg. Zmiana wartości ciśnienia skurczowego krwi w znamienne statystycznie sposób zredukowała się po 52 tygodniach leczenia, zarówno w grupie CANA 100 jak i w grupie CANA 300, podczas gdy wyniki po 12 i 26 tygodniach wykazały porównywalny poziom skuteczności w analizowanym punkcie końcowym.

#### **Wyniki porównania bezpośredniego CANA vs. PLC w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika**

Skuteczność kliniczna kanagliflozyny stosowanej w terapii trójlekowej w skojarzeniu z metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika w porównaniu z placebo została oceniona na podstawie jednej próby klinicznej III fazy: **CANTATA-MSU**, w której wyniki przedstawiono dla dwóch okresów obserwacji: 26 i 52 tygodni.

w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

**Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności kanagliflozyny w porównaniu do placebo podawanych w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (CANTATA-MSU) – zmienne dichotomiczne**

Punkt końcowy	OI [tyg]	Dawka CANA	n/N (%)		RB (95% CI)	NNT (95% CI)
			CANA + MET + SU	PLC + MET + SU		
HbA1c <7%	26	100	67/155 (43)	27/150 (18)	<b>2,40 (1,63; 3,53)</b>	<b>4 (3; 7)</b>
	52		61/155 (39)	28/150 (19)	<b>2,11 (1,43; 3,10)</b>	<b>5 (4; 10)</b>
	26	300	86/152 (57)	27/150 (18)	<b>3,14 (2,17; 4,55)</b>	<b>3 (3; 4)</b>
	52		80/152 (53)	28/150 (19)	<b>2,82 (1,95; 4,07)</b>	<b>3 (3; 5)</b>

Wykazano, że kanagliflozyna jest znamienne statystycznie bardziej skuteczna w obniżaniu poziomu HbA1c poniżej progu 7% w porównaniu do placebo w skojarzeniu z terapią MET + SU. Korzyść względna z dodania CANA do leczenia metforminą i pochodną sulfonilomocznika jest większa zarówno, gdy pacjenci otrzymują dawkę 100 mg jak i 300 mg. Wnioskowanie nie zmienia się w zależności od czasu trwania terapii, jednakże należy zwrócić uwagę na fakt nieznacznego spadku liczby chorych, którzy reagują na leczenie wraz z upływem czasu, a tym samym na obniżenie się poziomu ryzyka względnego. Prawidłowość ta ma miejsce w przypadku obydwu ocenianych dawek CANA.

**Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności kanagliflozyny w porównaniu do placebo, podawanych w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (CANTATA-MSU) – zmienne ciągłe**

Punkt końcowy	OI [tyg]	Dawka CANA	CANA + MET + SU		PLC + MET +SU		LSMD (95% CI)
			N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	
Redukcja poziomu HbA1c [%]	26	100	155	-0,85 (0,08)	150	-0,13 (0,08)	<b>-0,71 (-0,90; -0,52)</b>
	52		155	-0,74 (0,08)	150	0,01 (0,08)	<b>-0,75 (-0,95; -0,55)</b>
	26	300	152	-1,06 (0,08)	150	-0,13 (0,08)	<b>-0,92 (-1,11; -0,73)</b>
	52		152	-0,96 (0,08)	150	0,01 (0,08)	<b>-0,97 (-1,17; -0,77)</b>
Redukcja poziomu FPG [mmol/l]	26	100	155	-1,01 (0,20)	150	0,23 (0,20)	<b>-1,24 (-1,75; -0,73)</b>
	52		155	-1,1 (0,20)	150	0,6 (0,20)	<b>-1,60 (-2,10; -1,10)</b>
	26	300	152	-1,69 (0,20)	150	0,23 (0,20)	<b>-1,92 (-2,43; -1,41)</b>
	52		152	-1,5 (0,20)	150	0,6 (0,20)	<b>-2,10 (-2,60; -1,60)</b>
Redukcja poziomu PPG [mmol/l]	26	100	46	-2,6 (0,6)	38	-1,1 (0,6)	<b>-1,5 (-3,0; -0,1)</b>
	26	300	38	-3,1 (0,6)	38	1,1 (0,6)	<b>-2,1 (-3,6; -0,5)</b>
Zmiana masy ciała [kg]	26	100	156	-1,86 (0,29)	150	-0,79 (0,29)	<b>-1,10 (-1,80; -0,30)</b>
	52		156	-2,00 (bd)	150	-1,00 (bd)	<b>-1,00 (-1,80; -0,20)</b>
	26	300	154	-2,52 (0,29)	150	-0,79 (0,29)	<b>-1,70 (-2,50; -1,00)</b>
	52		154	-3,10 (bd)	150	-1,00 (bd)	<b>-2,10 (-2,90; -1,20)</b>
Zmiana SBP [mmHg]	26	100	156	-4,89 (0,98)	150	-2,65 (0,98)	<b>-2,24 (-4,72; 0,24)</b>
	52		156	-3,70 (1,00)	150	0,10 (1,00)	<b>-3,70 (-6,20; -1,30)</b>
	26	300	154	-4,27 (0,98)	150	-2,65 (0,98)	<b>-1,62 (-4,11; 0,87)</b>
	52		154	-2,90 (1,00)	150	0,10 (1,00)	<b>-3,00 (-5,50; -0,50)</b>

CANA 100 oraz CANA 300 podawane w terapii trójkowej w skojarzeniu z MET + SU w porównaniu z grupą PLC kontynuującą leczenie MET + SU, charakteryzują się lepszym wyrównaniem glikemicznym w odniesieniu do redukcji poziomu HbA1c, glikemii na czczo oraz glikemii poposiłkowej. Terapia MET + SU rozszerzona o kanagliflozynę przynosi również wyższą korzyść, wynikającą z większej redukcji masy ciała pacjentów w grupie badanej w porównaniu do kontrolnej. CANA 100 i CANA 300 obniżają również poziom ciśnienia skurczowego krwi o większą wartość niż terapia dwulekowa MET + SU. We wszystkich z omówionych punktów końcowych wykazano znamienne statystycznie różnice między CANA a PLC zarówno po 26. jak i po 52. tygodniach obserwacji.

**Wyniki porównania bezpośredniego CANA vs. PLC w skojarzeniu z metforminą lub metforminą i pochodną sulfonilomocznika**

Skuteczność kliniczna kanagliflozyny stosowanej w terapii dwu- lub trójlekowej w skojarzeniu z metforminą lub metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu z placebo została oceniona na podstawie jednej próby klinicznej III fazy: **NCT01381900**, w ramach której wyniki przeanalizowano po 18 tygodniach obserwacji.

**Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności kanagliflozyny w porównaniu do placebo podawanych w skojarzeniu z metforminą lub metforminą i pochodną sulfonilomocznika (NCT01381900) – zmienne dichotomiczne**

Punkt końcowy	OI [tyg]	Dawka CANA	n/N (%)		RR (95% CI)	NNT (95% CI)
			CANA + MET + SU	PLC + MET + SU		
HbA1c <7%	18	100	109/332 (49)	63/226 (28)	<b>1,75 (1,37; 2,25)</b>	<b>5 (4; 9)</b>
		300	120/227 (53)		<b>1,90 (1,49; 2,42)</b>	<b>5 (3; 7)</b>
100		48/223 (22)	26/226 (12)	<b>1,87 (1,21; 2,90)</b>	<b>10 (6; 32)</b>	
300		57/227 (25)		<b>2,18 (1,43; 3,34)</b>	<b>8 (5; 16)</b>	

W próbie klinicznej NCT01381900, gdzie jako kointerwencję stosowano metforminę lub metofrminę skojarzoną z pochodną sulfonilomocznika, terapia CANA wykazała po 18 miesiącach stosowania nadrzędność względem placebo w zakresie odsetka pacjentów, u których stwierdzono obniżenie poziomu HbA1c do <7%. Poziom znamienności statystycznej osiągnęły wyniki dla obydwu dawek poddawanych badaniu (100 mg i 300 mg).

**Tabela 28. Wyniki analizy skuteczności kanagliflozyny w porównaniu do placebo podawanych w skojarzeniu z metforminą lub metforminą i pochodną sulfonilomocznika (NCT01381900) – zmienne ciągłe**

Punkt końcowy	OI [tyg]	Dawka CANA	CANA + MET ± SU		PLC + MET ± SU		LSMD (95% CI)
			N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	
Redukcja poziomu HbA1c [%]	18	100	223	-0,97 (0,1)	226	-0,47 (0,1)	<b>-0,51 (-0,64; -0,37)</b>
		300	227	-1,06 (0,1)			<b>-0,59 (-0,73; -0,45)</b>
Redukcja poziomu FPG [mmol/l]		100	223	-0,08 (0,01)		-0,02 (0,01)	<b>-0,06 (-0,08; -0,04)</b>
		300	227	-0,10 (0,01)			<b>-0,08 (-0,10 -0,06)</b>
Zmiana masy ciała [%]		100	223	-2,9 (0,4)		-0,8 (0,4)	<b>-2,2 (-2,7; -1,6)</b>
		300	227	3,1 (0,4)			<b>-2,3 (-2,9; -1,8)</b>

Kanagliflozyna w dawce 100 mg oraz 300 mg stosowana w schemacie MET ± SU wykazuje przewagę nad placebo stosowanym w analogicznym schemacie w zakresie redukcji poziomu HbA1c, poziomu FPG oraz zmiany masy ciała. Po 18 tygodniach leczenia we wszystkich tych punktach końcowych stwierdzono znamienne statystycznie różnice świadczące na korzyść wnioskowanej interwencji. W raporcie z próby NCT01381900 nie uwzględniono wyników dotyczących poziomu glikemii poposiłkowej oraz wartości ciśnienia skurczowego krwi.

**Wyniki porównania bezpośredniego CANA vs. SITA w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika**

Skuteczność kliniczna kanagliflozyny stosowanej w terapii trójlekowej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu z sitagliptyną stosowaną w terapii trójlekowej została oceniona na podstawie jednej próby klinicznej III fazy: **CANTATA-D2**, w ramach której wyniki przeanalizowano po 26 i 52 tygodniach obserwacji.

w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

**Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności kanagliflozyny w porównaniu do sitagliptyny, podawanych w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (CANTATA-D2) – zmienne dichotomiczne**

Punkt końcowy	OI [tyg]	Dawka CANA	n/N (%)		RR (95% CI)	NNT/RD (95% CI)
			CANA + MET + SU	SITA + MET + SU		
HbA1c <7%	26	300	202/377 (54)	165/378 (48)	<b>1,23 [1,06; 1,42]</b>	<b>11 [6; 36]</b>
	52		178/374 (48)	129/365 (35)	<b>1,35 [1,13; 1,60]</b>	<b>9 [6; 20]</b>
HbA1c <6,5%	52		86/374 (23)	69/365 (19)	1,22 [0,92; 1,61]	RD=0,04 [-0,02; 0,10]

CANA 300 w skojarzeniu z MET + SUL wykazuje większe korzyści kliniczne oceniane redukcją HbA1c poniżej poziomu 7% w porównaniu do SITA stosowanej w analogicznym schemacie. Znamienne statystycznie różnice zidentyfikowano zarówno po 26 tygodniach jak i po dłuższej obserwacji równej 52 tygodnie. Zbliżoną skuteczność kanagliflozyny i sitagliptyny wykazano natomiast w zakresie odsetka pacjentów, u których poziom HbA1c zredukowano do poniżej 6,5%.

**Tabela 30. Wyniki analizy skuteczności kanagliflozyny w porównaniu do sitagliptyny, podawanych w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (CANTATA-D2) – zmienne ciągle**

Punkt końcowy	OI [tyg]	Dawka CANA	CANA + MET ± SU		SITA + MET ± SU		LSMD (95% CI)
			N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	
Redukcja poziomu HbA1c [%]	26	300	377	-1,16 (0,04)	378	-0,93 (0,04)	-0,23*
	52		374	-1,03 (0,05)	365	-0,66 (0,05)	<b>-0,37 (-0,50;-0,25)</b>
Redukcja poziomu FPG [mg/dl]	26		377	-1,79 (0,12)	378	-0,82 (0,12)	-0,97*
	52		373	-29,9 (2,20)	365	-5,85 (2,23)	<b>-24,1 (-29,89; -18,24)</b>
Redukcja poziomu PPG [mmol/l]	52		bd	-58,5	bd	-39,9	-18,6**
Zmiana masy ciała [%]	26		377	-2,4 (0,16)	378	0,16 (0,16)	-2,56*
	52	375	-2,3 (bd)	367	0,1 (bd)	<b>-2,4; p&lt;0,001</b>	
Zmiana SBP [mmHg]	26	377	-6,21 (0,64)	378	-1,04 (0,65)	-5,17a	
	52	375	-5,06 (0,66)	367	0,85 (0,67)	<b>-5,91 (-7,64; -4,17)</b>	

\* Obliczenia własne (brak możliwości wyliczenia 95% CI); \*\* w AKL wnioskodawcy podano wartość 18,6, która świadczy o przeciwnym kierunku wnioskowania;

Kanagliflozyna w dawce 300 mg w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu do sitagliptyny podawanej w tym samym schemacie wykazuje wyższą skuteczność w zakresie redukcji poziomu HbA1c, glikemii na czczo, glikemii poposiłkowej, zmiany masy ciała oraz zmiany wartości ciśnienia skurczowego krwi w stosunku do wartości początkowej, mierzonych po 52 tygodniu obserwacji. W krótszym okresie leczenia, tj. 26 tygodni, różnice te również świadczą o wyższości CANA nad komparatorem, aczkolwiek ze względu na brak danych wystarczających do określenia przedziałów ufności, przyjęto, że CANA i SITA cechują się podobnym profilem skuteczności po 26 tygodniach leczenia.

### **WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ KANAGLIFLOZYNY NA PODSTAWIE PORÓWNANIA POŚREDNIEGO METODĄ MTC**

Z powodu braku dowodów naukowych stwarzających możliwość przeprowadzenia bezpośredniego porównania kanagliflozyny z insuliną, którą przyjęto za komparator wymagany w AKL przedłożonej przez wnioskodawcę, zdecydowano się na porównanie pośrednie, wykonane metodą sieciową (Mixed Treatment Comparison, które oparte jest na podejściu bayesowskim). Analizę przeprowadzono na podstawie modelu efektów stałych oraz modelu efektów zmiennych, których adekwatność oceniano za pomocą parametru DIC oraz zgodności uzyskanych wyników z danymi pochodzącymi z porównania bezpośredniego. Na podstawie 10 badań RCT stworzono 6 sieci zależności, opracowanych dla każdego z punktów końcowych przyjętych w schemacie PICO za podstawowe w ocenie efektywności klinicznej CANA 100 oraz CANA 300. Porównania przeprowadzono w zakresie redukcji poziomu HbA1c, odsetka pacjentów uzyskujących HbA1c < 7%, zmiany FPG, zmiany masy ciała, zmiany SBP oraz epizodów hipoglikemii.

Dane wejściowe do przeprowadzonych analiz w zakresie ocenianych punktów końcowych oraz ich wyniki uzyskane w modelu efektów stałych i zmiennych przedstawiono w Aneksie AKL wnioskodawcy.

**Wyniki porównania pośredniego w zakresie redukcji HbA1c**





[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

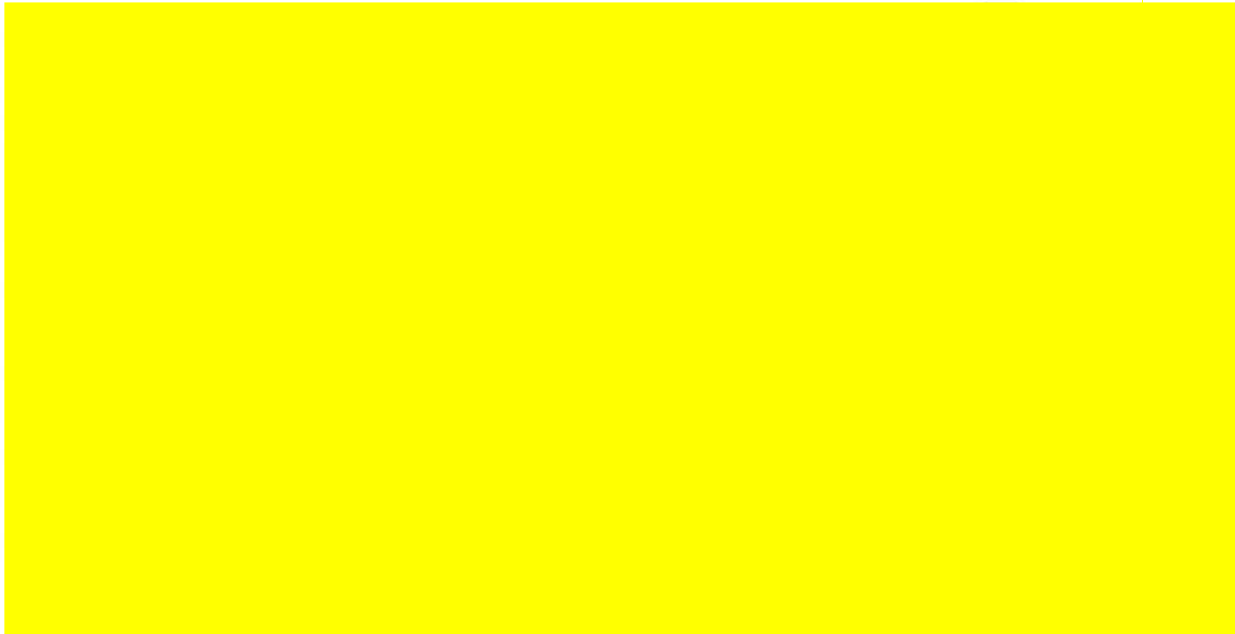
[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text line]

[Redacted text block]







[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text line]

[Redacted text block]



[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### **Wyniki porównania bezpośredniego CANA vs. PLC w skojarzeniu z metforminą**

Kanagliflozyna w porównaniu do placebo, w schemacie skojarzonym z metforminą, charakteryzuje się porównywalnym profilem bezpieczeństwa. Epizody hipoglikemii raportowano tylko w badaniu Rosenstock 2012, gdzie stwierdzono pojedyncze przypadki występowania hipoglikemii objawowej, ale nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między interwencjami, nie stwierdzono przy tym żadnych przypadków ciężkiej hipoglikemii. Zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do utraty z badania, zakażenia dróg moczowych również występowały z podobną częstotliwością w obydwu porównywanych grupach. Stwierdzono natomiast istotnie statystycznie wyższe ryzyko występowania dowolnych zdarzeń niepożądanych w obrębie pochwy i sromu w grupie pacjentów leczonych CANA w dawce 100, a także częstomoczem w grupach stosujących zarówno CANA 100 i CANA 300. Terapia CANA związana jest jednocześnie ze znamienne statystycznie niższym ryzykiem występowania zapalenia nosogardzieli oraz bólów stawów, gdy stosowana jest dawka 300 mg. Ryzyko wystąpienia biegunki, nudności, infekcji górnych dróg oddechowych, zakażeń grzybiczych pochwy i sromu, bólów pleców, stawów oraz głowy nie różniło się między badanymi grupami w sposób istotny statystycznie.

**Tabela 37. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania kanagliflozyny w porównaniu do placebo, stosowanych w terapii skojarzonej z metforminą (Rosenstock 2012 i CANTATA-D)**

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg]	Dawka CANA	n/N (%)		RR (95% CI)	RD/ NNT (95% CI)
				CANA + MET	PLC + MET		
Hipoglikemia objawowa	Rosenstock 2012	12	100	1/64 (2)	1/65 (2)	1,02 (0,06 ; 15,89)	0,0002 (-0,04 ; 0,04)
			300	0/64 (0)		0,34 (0,01 ; 8,16)	-0,02 (-0,06 ; 0,03)
Hipoglikemia ciężka	Rosenstock 2012	12	100	0/64 (0)	0/65 (0)	-	-
			300	0/64 (0)		-	-
AEs ogółem	Rosenstock 2012	12	100	30/64 (47)	26/65 (40)	1,17 (0,79; 1,74)	0,07 (-0,10; 0,24)
	CANTATA-D	26		67/368 (18)	35/183 (19)	0,95 (0,66; 1,38)	-0,01 (-0,08; 0,06)
	Rosenstock 2012	12	300	26/64 (41)	26/65 (40)	1,02 (0,67; 1,55)	0,01 (-0,16; 0,18)
	CANTATA-D	26		55/367 (15)	35/183 (19)	0,78 (0,53; 1,15)	-0,04 (-0,11; 0,03)
SAE	Rosenstock 2012	12	100	1/64 (2)	1/65 (2)	1,02 (0,06; 15,89)	0,0002 (-0,04; 0,04)
	CANTATA-D	26		12/368 (3)	4/183 (2)	1,49 (0,49; 4,56)	0,01 (-0,02; 0,04)
	Rosenstock 2012	12	300	1/64 (2)	1/65 (2)	1,02 (0,06; 15,89)	0,0002 (-0,04; 0,04)
	CANTATA-D	26		10/367 (3)	4/183 (2)	1,25 (0,40; 3,92)	0,01 (-0,02; 0,03)
AEs prowadzące do utraty z badania	Rosenstock 2012	12	100	3/64 (5)	2/65 (3)	1,52 (0,26; 8,82)	0,02 (-0,05; 0,08)
	Rosenstock 2012	12	300	2/64 (3)	2/65 (3)	1,02 (0,15; 6,99)	0,0005 (-0,06; 0,06)
Zakażenia dróg moczowych	Rosenstock 2012	12	100	2/64 (3)	4/65 (6)	0,51 (0,10; 2,68)	-0,03 (-0,10; 0,04)
	CANTATA-D	26		19/368 (5)	4/183 (2)	2,36 (0,82; 6,84)	0,03 (-0,001; 0,06)
	Rosenstock 2012	12	300	2/64 (3)	4/65 (6)	0,51 (0,10; 2,68)	-0,03 (-0,10; 0,04)
	CANTATA-D	12		13/367 (4)	4/183 (2)	1,62 (0,54; 4,90)	0,01 (-0,01; 0,04)
Dowolne AE w obrębie pochwy i sromu	Rosenstock 2012	12	100	7/28 (25)	1/34 (3)	<b>8,50</b> <b>(1,11; 65,03)</b>	<b>NNH = 4</b> <b>(2; 19)</b>
			300	4/28 (14)		4,86 (0,58; 41,01)	0,11 (-0,03; 0,25)
Zakażenia grzybicze pochwy i	Rosenstock 2012	12	100	2/28 (7)	0/34	6,03 (0,30; 120,75)	0,07 (-0,04; 0,18)
			300	1/28 (4)		3,62	0,04



<b>sromu</b>						(0,15; 85,56)	(-0,06; 0,13)
<b>Biegunka</b>	Rosenstock 2012	12	100	1/64 (2)	2/65 (3)	0,51 (0,05; 5,46)	-0,02 (-0,07; 0,04]
	CANTATA-D	26		12/368 (3)	12/183 (7)	0,50 (0,23; 1,09)	-0,03 (-0,07; 0,01)
	Rosenstock 2012	12	300	2/64 (3)	2/65 (3)	1,02 (0,15; 6,99)	0,0005 (-0,06; 0,06)
	CANTATA-D	26		18/367 (5)	12/183 (7)	0,75 (0,37; 1,52)	-0,02 (-0,06; 0,03)
<b>Nudności</b>	Rosenstock 2012	12	100	1/64 (2)	0/65	3,05 (0,13; 73,41)	0,02 (-0,03; 0,06)
			300	3/64 (5)		7,11 (0,37; 134,90)	0,05 (-0,01; 0,11)
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>	Rosenstock 2012	12	100	0/64 (0)	2/65 (3)	0,20 (0,01; 4,15)	-0,03 (-0,08; 0,02)
	CANTATA-D	26		15/368 (4)	13/183 (7)	0,57 (0,28; 1,18)	-0,03 (-0,07; 0,01)
	Rosenstock 2012	12	300	1/64 (2)	2/65 (3)	0,51 (0,05; 5,46)	-0,02 (-0,07; 0,04)
	CANTATA-D	26		10/367 (3)	13/183 (7)	<b>0,38</b> <b>(0,17; 0,86)</b>	<b>NNT = 23</b> <b>(12; 332)</b>
<b>Infekcje górnych dróg oddechowych</b>	CANTATA-D	26	100	5/368 (1)	6/183 (3)	0,41 (0,13; 1,34)	-0,02 (-0,05; 0,01)
			300	18/367 (5)		1,50 (0,60; 3,70)	0,02 (-0,02; 0,05)
<b>Bóle stawów</b>	CANTATA-D	26	100	7/368 (2)	9/183 (5)	0,39 (0,15; 1,02)	-0,03 (-0,06; 0,004)
			300	4/367 (1)		<b>0,22</b> <b>(0,07; 0,71)</b>	<b>NNT = 27</b> <b>(15; 193)</b>
<b>Bóle pleców</b>	CANTATA-D	26	100	8/368 (2)	6/183 (3)	0,66 (0,23; 1,88)	-0,01 (-0,04; 0,02)
			300	12/367 (3)		1,00 (0,38; 2,61)	-0,0001 (-0,03; 0,03)
<b>Ból głowy</b>	Rosenstock 2012	12	100	5/64 (8)	2/65 (3)	2,54 (0,51; 12,61)	0,05 (-0,03; 0,13)
	CANTATA-D	26		12/368 (3)	12/183 (7)	0,50 (0,23; 1,09)	-0,03 (-0,07; 0,01)
	Rosenstock 2012	12	300	3/64 (5)	2/65 (3)	1,52 (0,26; 8,82)	0,02 (-0,05; 0,08)
	CANTATA-D	26		10/367 (3)	12/183 (7)	0,42 (0,18; 0,94)	-0,04 (-0,08; 0,001)
<b>Częstomocz</b>	Rosenstock 2012	12	100	3/64 (5)	1/65 (2)	3,05 (0,33; 28,53)	0,03 (-0,03; 0,09)
	CANTATA-D	26		21/368 (6)	1/183 (1)	<b>10,44</b> <b>(1,42; 77,03)</b>	<b>NNH = 19</b> <b>(12; 39)</b>
	Rosenstock 2012	12	300	2/64 (3)	1/65 (2)	2,03 (0,19; 21,85)	0,02 (-0,04; 0,07)
	CANTATA-D	26		10/367 (3)	1/183 (1)	<b>4,99</b> <b>(0,64; 38,65)</b>	<b>NNH = 45</b> <b>(24; 500)</b>

### **Wyniki porównania bezpośredniego CANA vs. SU w skojarzeniu z metforminą**

W terapii dodanej do MET stosowanie CANA 100 lub CANA 300 w porównaniu z SU związane było ze znamienne niższym ryzykiem wystąpienia epizodów hipoglikemii ogółem, potwierdzonych wynikiem badania biochemicznego, a także z niższym prawdopodobieństwem wystąpienia epizodów hipoglikemii o ciężkim nasileniu.

Wykazano, że CANA w porównaniu z SU w terapii dodanej do MET charakteryzuje się porównywalnym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem. W grupie pacjentów leczonych CANA raportowano mniej zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu, przy czym różnica w porównaniu z SU była na granicy istotności statystycznej. CANA w porównaniu z SU zwiększała natomiast ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaną terapią o 28% po 52 tygodniach oraz zakażeń dróg moczowych o 56% po 104 tygodniach obserwacji. W grupie CANA, w porównaniu z SU, stwierdzono większe ryzyko grzybiczych zakażeń narządów płciowych w zakresie następujących punktów końcowych: grzybica narządów płciowych ogółem, zakażenie grzybicze pochwy i sromu, grzybica narządów płciowych mężczyzn. Poziom znamienności statystycznej w zakresie ww. punktów uzyskały wyniki dotyczące obydwu dawek

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

CANA (100 i 300 mg), zarówno po 52 tygodniach leczenia jak i po dłuższym, 104-tygodniowym okresie obserwacji. Z kolei w grupie CANA istotnie statystycznie rzadziej obserwowano zakażenia górnych dróg oddechowych.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych we wszystkich badanych grupach należała biegunka, nudności, infekcje górnych dróg oddechowych (w tym zapalenie nosogardzieli), bóle pleców oraz głowy. W trakcie trwania badania stwierdzono łącznie cztery zgony, po dwa w grupie CANA 300 oraz SU.

**Tabela 38 Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania kanagliflozyny w porównaniu do pochodnych sulfonilomocznika, stosowanych w terapii skojarzonej z metforminą (CANTATA-SU)**

Punkt końcowy	OI [tyg]	Dawka CANA	n/N (%)		RR (95% CI)	RD/ NNT/NNH (95% CI)
			CANA + MET	SU + MET		
Potwierdzona hipoglikemia ogółem	52	100	27/483 (6)	165/482 (34)	<b>0,16 (0,11; 0,24)</b>	<b>NNT=4 (3; 5)</b>
		300	24/485 (5)		<b>0,14 (0,10; 0,22)</b>	<b>NNT=4 (3; 5)</b>
Hipoglikemia ciężka	52	100	2/483 (<1)	15/482 (3)	<b>0,13 (0,03; 0,58)</b>	<b>NNT=38 (23; 96)</b>
		300	3/485 (<1)		<b>0,20 (0,06; 0,68)</b>	<b>NNT=41 (24; 127)</b>
AEs ogółem	52	100	311/483 (64)	330/482 (69)	0,94 (0,86; 1,03)	-0,04 (-0,10; 0,02)
	104		353/483(73)	376/482(78)	0,94 (0,87; 1,01)	-0,05 (-0,10; 0,005)
	52	300	332/485 (69)	330/482 (69)	1,00 (0,92; 1,09)	-0,0001 (-0,06; 0,06)
	104		378/485(78)	376/482 (78)	1,00 (0,93; 1,07)	-0,001 (-0,05; 0,05)
SAE	52	100	24/483 (5)	39/482 (8)	0,61 (0,38; 1,01)	<b>NNT = 33 (17; 9363)</b>
	104		48/483 (10)	67/482 (14)	0,71 (0,50; 1,01)	-0,04 (-0,08; 0,001)
	52	300	26/485 (5)	39/482 (8)	0,66 (0,41; 1,07)	-0,03 (-0,06; 0,004)
	104		49/485 (10)	67/482 (14)	0,73 (0,51; 1,03)	-0,04 (-0,08; 0,003)
AEs prowadzące do utraty z badania	52	100	25/483 (5)	28/482 (6)	0,89 (0,53; 1,51)	-0,01 (-0,04; 0,02)
		300	32/485 (7)		1,14 (0,69; 1,86)	0,01 (0,02; 0,04)
AEs związane z leczeniem	52	100	118/483 (24)	113/482 (23)	1,04 (0,83; 1,31)	0,01 (-0,04; 0,06)
		300	145/485 (30)		<b>1,28 (1,03; 1,58)</b>	<b>NNH = 15 (8; 111)</b>
Zgony	52	100	0/483	2/482 (<1)	0,20 (0,01; 4,15)	-0,004 (-0,01; 0,003)
		300	2/485 (<1)		0,99 (0,14; 7,03)	0,00003 (-0,01; 0,01)
Zakażenia dróg moczowych	52	100	31/483 (6)	22/482 (5)	1,41 (0,83; 2,39)	0,02 (-0,01; 0,05)
	104		53/483 (11)	34/482 (7)	<b>1,56 (1,03; 2,35)</b>	<b>NNH = 25 (13; 318)</b>
	52	300	31/485 (6)	22/482 (5)	1,40 (0,82; 2,38)	0,02 (-0,01; 0,05)
	104		44/485 (9)	34/482 (7)	1,29 (0,84; 1,98)	0,02 (-0,01; 0,05)
Grzybica narządów płciowych ogółem	52	100	43/483 (9)	8/482 (2)	<b>5,36 (2,55; 11,29)</b>	<b>NNH = 13 (9; 22)</b>
		300	54/485 (11)		<b>6,71 (3,23; 13,94)</b>	<b>NNH = 10 (8; 15)</b>
Zakażenie grzybicze pochwy i sromu	52	100	26/231 (11)	5/219 (2)	<b>4,93 (1,93; 12,61)</b>	<b>NNH = 11 (7; 22)</b>
		300	34/244 (14)		<b>6,10 (2,43; 15,33)</b>	<b>NNH = 8 (6; 14)</b>
	104	100/300	71/475 (15)	7/219 (3)	<b>4,68 (2,19; 10,00)</b>	<b>NNH = 8 (6; 12)</b>
Grzybica narządów płciowych mężczyzn	52	100	17/252 (7)	3/263 (1)	<b>5,91 (1,75; 19,94)</b>	<b>NNH = 17 (11; 44)</b>
		300	20/241 (8)		<b>7,28 (2,19; 24,17)</b>	<b>NNH = 13 [9; 29]</b>
	104	100/300	44/493 (9)	5/263 (2)	<b>4,69 (1,88; 11,70)</b>	<b>NNH = 14 (9; 24)</b>
Biegunka	52	100	24/483 (5)	29/482 (6)	0,83 (0,49; 1,40)	-0,01 (-0,04; 0,020)
		300	33/485 (7)		1,13 (0,70; 1,83)	0,01 (-0,02; 0,04)
Nudności	52	100	16/483 (3)	13/482 (3)	1,23 (0,60; 2,53)	0,01 (-0,02; 0,03)
		300	25/485 (5)		1,91 (0,99; 3,69)	<b>NNH = 40 (20; 6476)</b>
Zapalenie nosogardzieli	52	100	33/483 (7)	37/482 (8)	0,89 (0,57; 1,40)	-0,01 (-0,04; 0,02)
		300	37/485 (8)		0,99 (0,64; 1,54)	-0,0005 (-0,03; 0,03)
Infekcje górnych dróg oddechowych	52	100	17/483 (4)	41/482 (9)	<b>0,41 (0,24; 0,72)</b>	<b>NNT = 21 (13; 50)</b>
		300	27/485 (6)		0,65 (0,41; 1,05)	-0,03 (-0,06; 0,003)
Ból pleców	52	100	29/483 (6)	20/482 (4)	1,45 (0,83; 2,52)	0,02 (-0,01; 0,05)
		300	18/485 (4)		0,89 (0,48; 1,67)	-0,004 (-0,03; 0,02)
Ból głowy	52	100	14/483 (3)	24/482 (5)	0,58 (0,30; 1,11)	-0,02 (-0,05; 0,004)
		300	25/485 (5)		1,04 (0,60; 1,79)	0,002 (-0,03; 0,03)

**Wyniki porównania bezpośredniego CANA vs. SITA w skojarzeniu z metforminą**

Stosowanie CANA, niezależnie od dawki w terapii dodanej do MET, wiąże się w zestawieniu z SITA z porównywalnym ryzykiem wystąpienia epizodów hipoglikemii objawowej. W grupach CANA 100 oraz SITA raportowano po jednym przypadku ciężkiej hipoglikemii, wymagającej pomocy osób trzecich, natomiast zdarzeń tych nie stwierdzono w ramieniu pacjentów leczonych CANA w dawce 300 mg.

Zdarzenia niepożądane związane z zastosowaną interwencją występują o 34% częściej w grupie leczonej CANA w porównaniu do grupy SITA. Negatywny wpływ wnioskowanej technologii medycznej stwierdzono także w odniesieniu do zdarzeń związanych z infekcjami dróg moczowo-płciowych. Znamienne statystycznie różnice między CANA 100 lub CANA 300 a SITA zidentyfikowano w zakresie grzybicy narządów płciowych ogółem po 52 tygodniach leczenia, dowolnych zdarzeń niepożądanych w obrębie pochwy i sromu po 12 tygodniach leczenia oraz w zakresie zakażeń grzybiczych pochwy i sromu po 52 tygodniach obserwacji, a także grzybicy narządów płciowych mężczyzn, stosujących dawkę CANA 100 mg. Wynik dotyczący grzybicy narządów płciowych mężczyzn leży na granicy istotności statystycznej. Po 26 i po 52 tygodniach obserwacji stwierdzono również znamienne statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia częstomoczu w grupie CANA w porównaniu do SITA, zarówno wśród pacjentów stosujących dawkę 100 mg jak i 300 mg. Jednocześnie stwierdzono, że CANA w dawce 100 mg istotnie statystycznie obniża ryzyko wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych. Różnica ta zaciera się jednak w kolejnym okresie obserwacji (52 tyg.), gdy ww. zdarzenie niepożądane występuje ze zbliżonym prawdopodobieństwem w grupie CANA i SITA. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między ocenianymi interwencjami w żadnym okresie obserwacji w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do utraty z badania, zgonów, zakażeń dróg moczowych, biegunki, nudności, zapalenia nosogardzieli, bólu stawów oraz bólu pleców. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania kanagliflozyny w porównaniu do sitagliptyny, stosowanych w terapii skojarzonej z metforminą

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg]	Dawka CANA	n/N (%)		RR (95% CI)	RD/ NNT (95% CI)
				CANA + MET	SITA + MET		
Hipoglikemia objawowa	Rosenstock 2012	12	100	1/64 (2)	3/65 (5)	0,34 (0,04; 3,17)	-0,03 (-0,09; 0,03)
			300	0/64 (0)		0,15 (0,01; 2,75)	-0,05 (-0,11; 0,01)
Hipoglikemia ciężka	Rosenstock 2012	12	100	0/64 (0)	0/65(0)	-	-
	CANTATA-D	52		1/368 (<1)	1/366 (<1)	0,99 (0,06; 15,84)	-0,00001 (-0,01; 0,01)
	Rosenstock 2012	12	300	0/64 (0)	0/64 (0)	-	-
	CANTATA-D	52		0/367 (0)	1/366 (<1)	0,33 (0,01; 8,13)	-0,003 (-0,01; 0,005)
AEs ogółem	Rosenstock 2012	12	100	30/64 (47)	23/65 (35)	1,32 (0,87; 2,02)	0,11 (-0,05; 0,28)
	CANTATA-D	26		67/368 (18)	50/366 (14)	1,33 (0,95; 1,87)	0,05 (-0,01; 0,10)
		52		15/368 (4)	18/366 (5)	0,83 (0,42; 1,62)	-0,01 (-0,04; 0,02)
	Rosenstock 2012	12	300	1/64 (2)	0/65 (0)	3,05 (0,13; 73,41)	0,02 (-0,03; 0,06)
	CANTATA-D	26		55/367 (15)	50/366 (14)	1,10 (0,77; 1,56)	0,01 (-0,04; 0,06)
		52		230/367 (63)	236/366 (65)	0,97 (0,87; 1,08)	-0,02 (-0,09; 0,05)
SAE	Rosenstock 2012	12	100	1/64 (2)	0/65 (0)	3,05 (0,13; 73,41)	0,02 (-0,03; 0,06)
	CANTATA-D	26		12/368 (3)	8/366 (2)	1,49 (0,62; 3,61)	0,01 (-0,01; 0,03)
		52		15/368 (4)	18/366 (5)	0,83 (0,42; 1,62)	-0,01 (-0,04; 0,02)
	Rosenstock 2012	12	300	1/65 (2)	0/65 (0)	3,05 (0,13; 73,41)	0,02 (-0,03; 0,06)
	CANTATA-D	26		10/367 (3)	8/366 (2)	1,25 (0,50; 3,12)	0,01 (-0,02; 0,03)
		52		12/367 (3)	18/366 (5)	0,66 (0,32; 1,36)	-0,02 (-0,05; 0,01)
AEs prowadzące do utraty z badania	Rosenstock 2012	12	100	3/64 (5)	0/65 (0)	7,11 (0,37; 134,90)	0,05 (-0,01; 0,11)
	CANTATA-D	52		19/368 (5)	16/366 (4)	1,18 (0,62; 2,26)	0,01 (-0,02; 0,04)
	Rosenstock 2012	12	300	2/64 (3)	0/65 (0)	5,08 (0,25; 103,72)	0,03 (-0,02; 0,08)
	CANTATA-D	52		12/367 (3)	16/366 (4)	0,75 (0,36; 1,56)	-0,01 (-0,04; 0,02)
AEs związane z leczeniem	CANTATA-D	52	100	97/368 (26)	72/366 (20)	<b>1,34 (1,02; 1,75)</b>	<b>NNH = 14 (7; 162)</b>
			300	73/367 (20)		1,01 (0,76; 1,35)	0,002 (-0,06; 0,06)
Zgony	CANTATA-D	52	100	0/368 (0)	1/366 (<1)	0,33 (0,01; 8,11)	-0,003 (-0,01; 0,005)
			300	1/367 (<1)		1,00 (0,06; 15,88)	-0,00001 (-0,01; 0,01)

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

<b>Zakażenia dróg moczowych</b>	Rosenstock 2012	12	100	2/64 (3)	1/65 (2)	2,03 (0,19; 21,85)	0,02 (-0,04; 0,07)
	CANTATA-D	26		19/368 (5)	12/366 (3)	1,57 (0,78; 3,20)	0,02 (-0,01; 0,05)
		52		29/368 (8)	23/366 (6)	1,25 (0,74; 2,13)	0,02 (-0,02; 0,05)
	Rosenstock 2012	12	300	2/64 (3)	1/65 (2)	2,03 (0,19; 21,85)	0,02 (-0,04; 0,07)
	CANTATA-D	26		13/367 (4)	12/366 (3)	1,08 (0,50; 2,34)	0,003 (-0,02; 0,03)
		52		19/367 (5)	23/366 (6)	0,82 (0,46; 1,49)	-0,01 (-0,04; 0,02)
<b>Grzybica narządów płciowych ogółem</b>	CANTATA-D	52	100	31/368 (8)	7/366 (2)	<b>4,40 (1,96; 9,87)</b>	<b>NNH = 15 (10; 29)</b>
			300	24/367 (7)		<b>3,42 (1,49; 7,84)</b>	<b>NNH = 21 (13; 57)</b>
<b>Dowolne AE w obrębie pochwy i sromu</b>	Rosenstock 2012	12	100	7/28 (25)	2/27 (7)	<b>3,38 (0,77; 14,82)</b>	<b>0,18 (-0,01; 0,36)</b>
			300	4/28 (14)		<b>1,93 (0,38; 9,68)</b>	<b>0,07 (-0,09; 0,23)</b>
<b>Zakażenie grzybicze pochwy i sromu</b>	Rosenstock 2012	12	100	2/28 (7)	1/27 (4)	1,93 (0,19; 20,05)	0,03 (-0,08; 0,15)
	CANTATA-D	52		22/194 (11)	5/194 (3)	<b>4,40 (1,70; 11,38)</b>	<b>NNH = 11 (7; 26)</b>
	Rosenstock 2012	12	300	1/28 (4)	1/27 (4)	0,96 (0,06; 14,65)	-0,001 (-0,10; 0,01)
	CANTATA-D	52		20/202 (10)	5/194 (3)	<b>3,84 (1,47; 10,03)</b>	<b>NNH = 13 (8; 37)</b>
<b>Grzybica narządów płciowych mężczyzn</b>	CANTATA-D	52	100	9/174 (5)	2/172 (1)	4,45 (0,98; 20,29)	<b>NNH = 24 (13; 286)</b>
			300	4/165 (2)		2,08 (0,39; 11,23)	0,01 (-0,02; 0,04)
<b>Biegunka</b>	Rosenstock 2012	12	100	1/64 (2)	2/65 (3)	0,51 (0,05; 5,46)	-0,02 (-0,07; 0,04)
	CANTATA-D	26		12/368 (3)	16/366 (4)	0,75 (0,36; 1,55)	-0,01 (-0,04; 0,02)
		52		15/368 (4)	23/366 (6)	0,65 (0,34; 1,22)	-0,02 (-0,05; 0,01)
	Rosenstock 2012	12	300	2/64 (3)	2/65 (3)	1,02 (0,15; 6,99)	0,0005 (-0,06; 0,06)
	CANTATA-D	26		18/367 (5)	16/366 (4)	1,12 (0,58; 2,17)	0,01 (-0,03; 0,04)
		52		23/367 (6)	23/366 (6)	1,00 (0,57; 1,75)	-0,0002 (-0,04; 0,03)
<b>Nudności</b>	Rosenstock 2012	12	100	1/64 (2)	1/65 (2)	1,02 (0,06; 15,89)	0,0002 (-0,04; 0,04)
			300	3/64 (5)		3,05 (0,33; 28,53)	0,03 (-0,03; 0,09)
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>	Rosenstock 2012	12	100	0/64 (0)	3/65 (5)	0,15 (0,01; 2,75)	-0,05 (-0,11; 0,01)
	CANTATA-D	26		15/368 (4)	14/366 (4)	1,07 (0,52; 2,18)	0,003 (-0,03; 0,03)
		52		18/368 (5)	22/366 (6)	0,81 (0,44; 1,49)	-0,01 (-0,04; 0,02)
	Rosenstock 2012	12	300	1/64 (2)	3/65 (5)	0,34 (0,04; 3,17)	-0,03 (-0,09; 0,03)
	CANTATA-D	26		10/367 (3)	14/366 (4)	0,71 (0,32; 1,58)	-0,01 (-0,04; 0,01)
		52		16/367 (4)	22/366 (6)	0,73 (0,39; 1,36)	-0,02 (-0,05; 0,02)

Infekcje górnych dróg oddechowych	CANTATA-D	26	100	5/368 (1)	18/366 (5)	<b>0,28 (0,10; 0,74)</b>	<b>NNT = 29 (17; 96)</b>
		52		12/368 (3)	22/366 (6)	0,54 (0,27; 1,08)	-0,03 (-0,06; 0,003)
		26	300	18/367 (5)	18/366 (5)	1,00 (0,53; 1,89)	-0,0001 (-0,03; 0,03)
		52		23/367 (6)	22/366 (6)	1,04 (0,59; 1,84)	0,003 (-0,03; 0,04)
Bóle stawów	CANTATA-D	26	100	7/368 (2)	11/366 (3)	0,63 (0,25; 1,61)	-0,01 (-0,03; 0,01)
		52		10/368 (3)	17/366 (5)	0,59 (0,27; 1,26)	-0,02 (-0,05; 0,01)
		26	300	4/367 (1)	11/366 (3)	0,36 (0,12; 1,13)	-0,02 (-0,04; 0,001)
		52		9/367 (2)	17/366 (5)	0,53 (0,24; 1,17)	-0,02 (-0,05; 0,005)
Ból pleców	CANTATA-D	26	100	8/368 (2)	4/366 (1)	1,99 (0,60; 6,55)	0,01 (-0,01; 0,03)
		52		13/368 (4)	10/366 (3)	1,29 (0,57; 2,91)	0,01 (-0,02; 0,03)
		26	300	12/367 (3)	4/366 (1)	<b>2,99 (0,97; 9,19)</b>	<b>NNH = 45 (23; 1459)</b>
		52		15/367 (4)	10/366 (3)	1,50 (0,68; 3,29)	0,01 (-0,01; 0,04)
Ból głowy	Rosenstock 2012	12	100	5/64 (8)	1/65 (2)	5,08 (0,61; 42,27)	0,06 (-0,01; 0,13)
	CANTATA-D	26		12/368 (3)	16/366 (4)	0,75 (0,36; 1,55)	-0,01 (-0,04; 0,02)
		52		19/368 (5)	19/366 (5)	0,99 (0,54; 1,85)	-0,0003 (-0,03; 0,03)
	Rosenstock 2012	12	300	3/64 (5)	1/65 (2)	3,05 (0,33; 28,53)	0,03 (-0,03; 0,09)
	CANTATA-D	26		10/367 (3)	16/366 (4)	0,62 (0,29; 1,36)	-0,02 (-0,04; 0,01)
		52		13/367 (4)	19/366 (5)	0,68 (0,34; 1,36)	-0,02 (-0,05; 0,01)
Częstomocz	Rosenstock 2012	12	100	3/64 (5)	2/65 (3)	1,52 (0,26; 8,82)	0,02 (-0,05; 0,08)
	CANTATA-D	26		21/368 (6)	2/366 (1)	<b>10,44 (2,47; 44,22)</b>	<b>NNH = 19 (13; 37)</b>
		52		21/368 (6)	2/366 (1)	<b>10,44 (2,47; 44,22)</b>	<b>NNH = 19 (13; 37)</b>
	Rosenstock 2012	12	300	2/64 (3)	2/65 (3)	1,02 (0,15; 6,99)	0,0005 (-0,06; 0,06)
	CANTATA-D	26		10/367 (3)	2/366 (1)	4,99 (1,10; 22,60)	<b>NNH = 45 (24; 286)</b>
		52		11/367 (3)	2/366 (1)	<b>5,49 (1,22; 24,57)</b>	<b>NNH = 40 (22; 181)</b>



**Wyniki porównania bezpośredniego CANA vs. PLC w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika**

Kanagliflozyna dodana do terapii MET+SU powoduje statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia potwierdzonych biochemicznie epizodów hipoglikemicznych ogółem w każdej z ocenianych grup, tj. w podgrupie pacjentów przyjmujących dawkę 100 oraz 300 mg, po 26 i po 52 tygodniu obserwacji. Nie stwierdzono natomiast różnic w występowaniu hipoglikemii o ciężkim nasileniu.

CANA w terapii trójkowej w skojarzeniu z MET + SU w porównaniu z grupą PLC, kontynuującą terapię MET + SU, charakteryzuje się porównywalnym ryzykiem zdarzeń niepożądanych ogółem, a także zdarzeń o ciężkim nasileniu oraz prowadzących do przedwczesnego przerwania udziału w badaniu, natomiast zwiększa ryzyko zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do ryzyka zakażeń dróg moczowych, natomiast ryzyko wystąpienia grzybicy narządów płciowych było wyższe w grupie CANA, bez względu na zastosowaną dawkę. Prawdopodobieństwo ich występowania jest tak samo wysokie po 26 tygodniach obserwacji jak po 52 tygodniach. W obu grupach z podobną częstością raportowano natomiast wystąpienie: grzybicy narządów płciowych mężczyzn, biegunki, grypy, infekcji górnych dróg oddechowych (w tym zapalenia nosogardzieli, zatok), a także dolegliwości bólowych. W żadnej z badanych grup nie stwierdzono zgonu w trakcie badania.

**Tabela 40. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania kanagliflozyny w porównaniu do placebo, stosowanych w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (CANTATA-MSU)**

Punkt końcowy	OI [tyg]	Dawka CANA	n/N (%)		RR (95% CI)	RD/ NNT (95% CI)
			CANA + MET+SU	PLC+MET+SU		
Potwierdzona hipoglikemia ogółem	26	100	43/157 (27)	24/156 (15)	<b>1,78 [1,14; 2,79]</b>	<b>NNH=8 [4; 33]</b>
	52		53/157 (34)	28/156 (18)	<b>1,88 [1,26; 2,81]</b>	<b>NNH=6 [3; 15]</b>
	26	300	47/156 (30)	24/156 (15)	<b>1,96 [1,26; 3,04]</b>	<b>NNH=6 [4; 17]</b>
	52		57/156 (36)	28/156 (18)	<b>2,02 [1,36; 3,00]</b>	<b>NNH=5 [3; 11]</b>
Hipoglikemia ciężka	26	100	1/157 (1)	1/156 (1)	0,99 [0,06; 15,75]	-0,00004 [-0,02; 0,02]
	52		1/157 (1)	1/156 (1)	0,99 [0,06; 15,75]	-0,00004 [-0,02; 0,02]
	26	300	0/156 (0)	1/156 (1)	0,33 [0,01; 8,12]	-0,01 [-0,02; 0,01]
	52		1/156 (1)	1/156 (1)	1,00 [0,06; 15,85]	-0,00 [-0,02; 0,02]
AEs ogółem	26	100	90/157 (57)	99/156 (63)	0,90 [0,75; 1,08]	-0,06 [-0,17; 0,05]
	52		106/157 (67)	111/156 (71)	0,95 [0,82; 1,10]	-0,04 [-0,14; 0,07]
	26	300	97/156 (62)	99/156 (63)	0,98 [0,83; 1,16]	-0,01 [-0,12; 0,09]
	52		114/156 (73)	111/156 (71)	1,03 [0,89; 1,18]	0,02 [-0,08; 0,12]
SAE	26	100	5/157 (3)	9/156 (6)	0,55 [0,19; 1,61]	-0,03 [-0,07; 0,02]
	52		7/157 (4)	13/156 (8)	0,54 [0,22; 1,31]	-0,04 [-0,09; 0,02]
	26	300	6/156 (4)	9/156 (6)	0,67 [0,24; 1,83]	-0,02 [-0,07; 0,03]
	52		8/156 (5)	13/156 (8)	0,62 [0,26; 1,44]	-0,03 [-0,09; 0,02]
Zgony	52	100	0/157 (0)	0/156 (0)	n.d.	n.d.
	52	300	0/156 (0)		n.d.	n.d.
AEs prowadzące do utraty z badania	26	100	8/157 (5)	6/156 (4)	1,32 [0,47; 3,73]	0,01 [-0,03; 0,06]
	52		11/157 (7)	8/156 (5)	1,37 [0,56; 3,30]	0,02 [-0,03; 0,07]
	26	300	8/156 (5)	6/156 (4)	1,33 [0,47; 3,75]	0,01 [-0,03; 0,06]
	52		11/156 (7)	8/156 (5)	1,38 [0,57; 3,33]	0,02 [-0,03; 0,07]
AEs związane z leczeniem	52	100	41/157 (26)	24/156 (15)	<b>1,70 [1,08; 2,67]</b>	<b>NNH=9 [5; 54]</b>
	52	300	57/156 (37)		<b>2,37 [1,56; 3,62]</b>	<b>NNH=4 [3; 8]</b>
Zakażenia dróg moczowych	26	100	10/157 (6)	8/156 (5)	1,24 [0,50; 3,06]	0,01 [-0,04; 0,06]
	52		13/157 (8)	12/156 (8)	1,08 [0,51; 2,28]	0,01 [-0,05; 0,07]
	26	300	9/156 (6)	8/156 (5)	1,13 [0,45; 2,84]	0,01 [-0,04; 0,06]

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

	52		13/156 (8)	12/156 (8)	1,08 [0,51; 2,30]	0,01 [-0,05; 0,07]
<b>Grzybica narządów płciowych ogółem</b>	52	100	21/157 (13)	5/156 (3)	<b>4,17 [1,61; 10,79]</b>	<b>NNH=9 [6; 23]</b>
		300	18/156 (12)		<b>3,60 [1,37; 9,46]</b>	<b>NNH=12 [7; 38]</b>
<b>Zakażenie grzybicze pochwy i sromu</b>	26	100	13/81 (16)	4/80 (5)	<b>3,21 [1,09; 9,43]</b>	<b>NNH=9 [4; 57]</b>
	52		15/81 (19)	4/80 (5)	<b>3,70 [1,28; 10,68]</b>	<b>NNH=7 [4; 26]</b>
	26	300	15/69 (22)	4/80 (5)	<b>4,35 [1,51; 12,49]</b>	<b>NNH=5 [3; 16]</b>
	52		13/69 (19)	4/80 (5)	<b>3,77 [1,29; 11,02]</b>	<b>NNH=7 [4; 28]</b>
<b>Grzybica narządów płciowych mężczyzn</b>	26	100	5/76 (7)	1/76 (1)	5,00 [0,60; 41,80]	0,05 [-0,01; 0,11]
	52		6/76 (8)	1/76 (1)	6,00 [0,74; 48,65]	0,07 [-0,00003; 0,13]
	26	300	3/87 (3)	1/76 (1)	2,62 [0,28; 24,67]	0,02 [-0,02; 0,07]
	52		5/87 (6)	1/76 (1)	4,37 [0,52; 36,57]	0,04 [-0,01; 0,10]
<b>Biegunka</b>	26	100	5/157 (3)	5/156 (3)	0,99 [0,29; 3,36]	-0,0002 [-0,04; 0,04]
	52		8/157 (5)	5/156 (3)	1,59 [0,53; 4,75]	0,02 [-0,03; 0,06]
	26	300	10/156 (6)	5/156 (3)	2,00 [0,70; 5,72]	0,03 [-0,02; 0,08]
	52		11/156 (7)	5/156 (3)	2,20 [0,78; 6,18]	0,04 [-0,01; 0,09]
<b>Grypa</b>	26	100	0/157	0/156	n.d.	n.d.
	52		4/157 (3)	8/156 (5)	0,50 [0,15; 1,62]	-0,03 [-0,07; 0,02]
	26	300	0/156	0/156	n.d.	n.d.
	52		8/156 (5)	8/156 (5)	1,00 [0,38; 2,60]	0,00 [-0,05; 0,05]
<b>Zapalenie zatok</b>	26	100	0/157	0/156	n.d.	n.d.
	52		8/157 (5)	3/156 (2)	2,65 [0,72; 9,80]	0,03 [-0,01; 0,07]
	26	300	0/156	0/156	n.d.	n.d.
	52		3/156 (2)	3/156 (3)	1,00 [0,20; 4,88]	0,00 [-0,03; 0,03]
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>	26	100	6/157 (4)	4/156 (3)	1,49 [0,43; 5,18]	0,01 [-0,03; 0,05]
	52		9/157 (6)	10/156 (6)	0,89 [0,37; 2,14]	-0,01 [-0,06; 0,05]
	26	300	8/156 (5)	4/156 (3)	2,00 [0,61; 6,51]	0,03 [-0,02; 0,07]
	52		9/156 (6)	10/156 (6)	0,90 [0,38; 2,15]	-0,01 [-0,06; 0,05]
<b>Infekcje górnych dróg oddechowych</b>	26	100	17/157 (11)	10/156 (6)	1,69 [0,80; 3,57]	0,04 [-0,02; 0,11]
	52		21/157 (13)	13/156 (8)	1,61 [0,83; 3,09]	0,05 [-0,02; 0,12]
	26	300	6/156 (4)	10/156 (6)	0,60 [0,22; 1,61]	-0,03 [-0,07; 0,02]
	52		9/156 (6)	13/156 (8)	0,69 [0,30; 1,57]	0,03 [-0,08; 0,03]
<b>Bóle stawów</b>	26	100	0/157	0/156	n.d.	n.d.
	52		8/157 (5)	8/156 (5)	0,99 [0,38; 2,58]	-0,0003 [-0,05; 0,05]
	26	300	0/156	0/156	n.d.	n.d.
	52		8/156 (5)	8/156 (5)	1,00 [0,38; 2,60]	0,00 [-0,05; 0,05]
<b>Bóle głowy</b>	26	100	0/157	0/156	n.d.	n.d.
	52		11/157 (7)	5/156 (3)	2,19 [0,78; 6,15]	0,04 [-0,01; 0,09]
	26	300	0/156	0/156	n.d.	n.d.
	52		2/156 (1)	5/156 (3)	0,40 [0,08; 2,03]	-0,02 [-0,05; 0,01]

**Wyniki porównania bezpośredniego CANA vs. PLC w skojarzeniu z metforminą lub metforminą i pochodną sulfonilomocznika**

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że terapia MET ± SU w połączeniu z kanagliflozyną w dawce 100 mg istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia epizodów hipoglikemii. Pozostałe z obserwowanych w próbie NCT01381900 punktów końcowych nie wykazały znamienych statystycznie różnic między ocenianymi interwencjami, sugerując porównywalny profil bezpieczeństwa CANA 100 oraz CANA 300 z terapią PLC+MET±SU w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do utraty z badania, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zakażeń górnych dróg oddechowych.

**Tabela 41. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania kanagliflozyny w porównaniu do placebo, stosowanych w terapii skojarzonej z metforminą lub z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (NCT01381900)**

Punkt końcowy	OI [tyg]	Dawka CANA	n/N (%)		RR (95% CI)	RD/ NNT (95% CI)
			CANA + MET±SU	PLC+MET±SU		
Hipoglikemia ogółem	18	100	20/223 (9)	9/226 (4)	<b>2,25 (1,05; 4,84)</b>	<b>NNH = 20 (10; 221)</b>
		300	17/227 (7)		1,88 (0,86; 4,13)	0,04 (-0,01; 0,08)
AEs ogółem (z wykluczeniem SAEs)		100	27/223 (12)	22/226 (10)	1,24 (0,73; 2,12)	0,02 (-0,03; 0,08)
		300	27/227 (12)		1,22 (0,72; 2,08)	0,02 (-0,04; 0,08)
AEs prowadzące do utraty z badania		100	6/223 (3)	4/226 (2)	1,52 (0,43; 5,31)	0,01 (-0,02; 0,04)
		300	7/227 (3)		1,74 (0,52; 5,87)	0,01 (-0,02; 0,04)
SAE		100	5/223 (2)	4/226 (2)	1,27 (0,34; 4,66)	0,005 (-0,02; 0,03)
		300	4/227 (2)		1,00 (0,25; 3,93)	-0,0001 (-0,02; 0,02)
Zakażenia górnych dróg oddechowych		100	7/223 (3)	14/226 (6)	0,51 (0,21; 1,23)	-0,03 (-0,07; 0,01)
		300	13/227 (6)		0,92 (0,44; 1,92)	-0,005 (-0,05; 0,04)

**Wyniki porównania bezpośredniego CANA vs. SITA w skojarzeniu z metforminą lub metforminą i pochodną sulfonilomocznika**

Odsetek pacjentów doświadczających co najmniej jednego epizodu hipoglikemii był porównywalny w obu badanych grupach. Nie raportowano wystąpienia epizodów o charakterze ciężkim. CANA 300 w porównaniu z SITA w terapii dodanej do MET + SU charakteryzuje się porównywalnym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym zdarzeń o ciężkim nasileniu, jak również zdarzeń niepożądanych prowadzących do przedwczesnego przerwania udziału w badaniu oraz zdarzeń związanych z przyjmowaną terapią. Ryzyko wystąpienia zakażeń dróg moczowych było porównywalne we wszystkich badanych grupach, natomiast w grupie CANA ponad pięciokrotnie częściej raportowano grzybicę narządów płciowych, ponad czterokrotnie częściej występowały zakażenia grzybicze pochwy i sromu. Odnotowano również 19-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia grzybicy narządów płciowych mężczyzn. W obu grupach stwierdzono porównywalne ryzyko wystąpienia biegunek, infekcji górnych dróg oddechowych (w tym zapalenia nosogardzieli, grypy) oraz bólów głowy. W trakcie badania w grupie CANA stwierdzono dwa zgony.

**Tabela 42. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania kanagliflozyny w porównaniu do sitagliptyny, stosowanych w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (CANTATA-2)**

Punkt końcowy	OI [tyg]	Dawka CANA	n/N (%)		RR (95% CI)	RD/ NNT (95% CI)
			CANA + MET+SU	SITA+MET+SU		
Hipoglikemia ogółem	26	300	140/377 (37)	136/378 (36)	1,03 (0,86; 1,25)	0,01 (-0,06; 0,08)
	52		163/377 (43)	154/378 (41)	1,06 (0,90; 1,26)	0,02 (-0,05; 0,10)

<b>AEs ogółem</b>	289/377 (77)	293/378 (77)	0,99 (0,91; 1,07)	-0,01 (-0,07; 0,05)
<b>SAE</b>	24/377 (6)	21/378 (6)	1,15 (0,65; 2,02)	0,01 (-0,03; 0,04)
<b>AEs prowadzące do utraty z badania</b>	20/377 (5)	11/378 (3)	1,82 (0,89; 3,75)	0,02 (-0,004; 0,05)
<b>AEs związane z leczeniem</b>	128/377 (34)	105/378 (28)	1,22 (0,99; 1,52)	0,06 (-0,004; 0,13)
<b>Zgony</b>	2/377 (1)	0/378 (0)	5,01 (0,24; 104,07)	0,01 (-0,004; 0,01)
<b>Zakażenia dróg moczowych</b>	15/377 (4)	21/378 (6)	0,72 (0,37; 1,37)	-0,02 (-0,05; 0,01)
<b>Grzybica narządów płciowych ogółem</b>	45/377 (12)	8/378 (2)	<b>5,64 (2,70; 11,80)</b>	<b>NNH = 10 (7; 16)</b>
<b>Zakażenie grzybicze pochwy i sromu</b>	26/170 (15)	7/163 (4)	<b>3,56 (1,59; 7,98)</b>	<b>NNH = 9 (5; 21)</b>
<b>Grzybica narządów płciowych mężczyzn</b>	19/207 (9)	1/215 (<1)	<b>19,73 (2,67; 146,08)</b>	<b>NNH = 11 (7; 21)</b>
<b>Biegunka</b>	17/377 (5)	26/378 (7)	0,66 (0,36; 1,19)	-0,02 (-0,06; 0,01)
<b>Grypa</b>	22/377 (6)	15/378 (4)	1,47 (0,77; 2,79)	0,02 (-0,01; 0,05)
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>	33/377 (9)	38/378 (10)	0,87 (0,56; 1,36)	-0,01 (-0,05; 0,03)
<b>Infekcje górnych dróg oddechowych</b>	33/377 (9)	21/378 (6)	1,58 (0,93; 2,67)	0,03 (-0,005; 0,07)
<b>Ból głowy</b>	29/377 (8)	27/378 (7)	1,08 (0,65; 1,78)	0,01 (-0,03; 0,04)

### Informacje z ChPL Invokana

„Bezpieczeństwo stosowania kanagliflozyny oceniano u 10285 pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym u 3139 pacjentów leczonych kanagliflozyną w dawce 100 mg i 3506 pacjentów leczonych kanagliflozyną w dawce 300 mg, którzy otrzymywali produkt leczniczy w 9 podwójnie ślepych, kontrolowanych badaniach klinicznych 3 fazy. Podstawową ocenę bezpieczeństwa i tolerancji przeprowadzono w zbiorczej analizie (n=2313) czterech 26-tygodniowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych (monoterapia i terapia dodana z metforminą, metforminą i sulfonilomocznikiem oraz metforminą i pioglitazonem).

Najczęściej zgłaszanymi podczas leczenia działaniami niepożądanymi były hipoglikemia w skojarzeniu z insuliną lub sulfonilomocznikiem, kandydoza sromu i pochwy, zakażenie dróg moczowych oraz wielomocz lub częstomocz. Reakcje niepożądane prowadzące do przerwania leczenia u  $\geq 0,5\%$  wszystkich pacjentów otrzymujących kanagliflozynę w tych badaniach klinicznych były kandydoza sromu i pochwy (0,7% kobiet) i zapalenie żołądka i (lub) napletka prącia (0,5% mężczyzn). Dokonano dodatkowych analiz bezpieczeństwa (włączając dane długoterminowe) z danych z całego programu kanagliflozyny (badania z placebo i z aktywną kontrolą) by ocenić zgłoszone działania niepożądane pod kątem identyfikacji reakcji niepożądanych.

Tabela 43. Częstość działań niepożądanych (MedDRA) w badaniach z kontrolą placebo uwzględniona w ChPL Invokana<sup>a</sup>

Częstość	Działanie niepożądane
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często	hipoglikemia w skojarzeniu z insuliną lub sulfonilomocznikiem
Niezbyt często	odwodnienie*
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Niezbyt często	zawroty głowy po zmianie pozycji ciała*, omdlenie*
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Niezbyt często	niedociśnienie*, niedociśnienie ortostatyczne*
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Często	zaparcie, pragnienie <sup>b</sup> , nudności
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Niezbyt często	wysypka <sup>c</sup> , pokrzywka
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Często	wielomocz lub częstomocz <sup>d</sup> , zakażenie dróg moczowych
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Bardzo często	kandydoza sromu i pochwy <sup>f</sup>
Często	zapalenie żołądździ i (lub) napletka prącia <sup>g</sup>
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Często	dyslipidemia, zwiększony hematokryt <sup>l</sup>
Niezbyt często	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi <sup>j</sup> , zwiększenie stężenia mocznika we krwi <sup>k</sup> , zwiększenie stężenia potasu we krwi <sup>l</sup> , zwiększenie stężenia fosforanów we krwi <sup>m</sup>

\* Związane z nadmierną utratą płynów; <sup>a</sup> Profile danych bezpieczeństwa z kluczowych indywidualnych badań (w tym badania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek; starszymi pacjentami [≥ 55 lat do ≤ 80 lat]; pacjentami ze zwiększonym ryzykiem CV) były zasadniczo spójne z działaniami niepożądanymi określonymi w tej tabeli; <sup>b</sup> Pragnienie obejmuje terminy: pragnienie, suchość w ustach i polidypsję; <sup>c</sup> Pragnienie obejmuje terminy: pragnienie, suchość w ustach i polidypsję; <sup>d</sup> Wielomocz i częstomocz obejmuje terminy: wielomocz, częstomocz, nagła potrzeba oddawania moczu, moczenie nocne i zwiększona ilość moczu; <sup>e</sup> Zakażenie dróg moczowych obejmuje terminy: zakażenie dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie nerek i posocznica moczopochodna. Nie stwierdzono różnic w częstości występowania zakażenia nerek lub posocznicy moczopochodnej pomiędzy dawkami 100 mg i 300 mg kanagliflozyny i placebo; <sup>f</sup> Kandydoza sromu i pochwy obejmuje terminy: kandydoza sromu i pochwy, zakażenie grzybicze sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, zakażenie pochwy, zapalenie sromu i zakażenie grzybicze narządów płciowych; <sup>g</sup> Zapalenie żołądździ i (lub) napletka prącia obejmuje terminy: zapalenie żołądździ, zapalenie żołądździ i napletka prącia, zapalenie żołądździ drożdżakowe i zakażenie grzybicze narządów płciowych; <sup>h</sup> Średnie procentowe zwiększenie z wartości wyjściowych dla odpowiednio kanagliflozyny 100 mg i 300 mg vs. placebo wyniosło odpowiednio: cholesterol całkowity 3,4% i 5,2% vs. 0,9%; HDL-cholesterol 9,4% i 10,3% vs. 4,0%; LDL-cholesterol 5,7% i 9,3% vs. 1,3%; cholesterol nie-HDL 2,2% i 4,4% vs. 0,7%; trójglicerydy 2,4% i 0,0% vs. 7,6%; <sup>i</sup> Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych dla hematokrytu wyniosły odpowiednio 2,4% i 2,5% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 0,0% dla placebo; <sup>j</sup> Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych kreatyniny wyniosły odpowiednio 2,8% i 4,0% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 1,5% dla placebo; <sup>k</sup> Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych BUN wyniosły odpowiednio 17,1% i 18,0% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 0,0% dla placebo; <sup>l</sup> Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych stężenia potasu we krwi wyniosły odpowiednio 0,5% i 1,0% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 0,6% dla placebo; <sup>m</sup> Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych stężenia fosforanów we krwi wyniosły odpowiednio 3,6% i 5,1% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 1,5% dla placebo.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Działania niepożądane związane z nadmierną utratą płynów

W zbiorczej analizie czterech 26-tygodniowych badań z kontrolą placebo częstość wszystkich działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów (np. zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie, odwodnienie i omdlenia) wyniosła 1,2% przy dawce 100 mg, 1,3% przy dawce 300 mg kanagliflozyny oraz 1,1% dla placebo. Częstość działań niepożądanych podczas leczenia kanagliflozyną w dwóch badaniach z aktywną kontrolą była podobna do komparatorów.

W specjalnym badaniu pod kątem sercowo-naczyniowym, w którym pacjenci byli zasadniczo starsi z większym odsetkiem powikłań cukrzycowych, częstość działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów wyniosła 2,8% przy dawce 100 mg, 4,6% przy dawce 300 mg kanagliflozyny oraz 1,9% dla placebo.

W celu oceny czynników ryzyka tych działań niepożądanych przeprowadzono większą zbiorczą analizę (n=9439) pacjentów z ośmiu kontrolowanych badań 3 fazy obejmujących obie dawki kanagliflozyny. W tej zbiorczej analizie pacjenci stosujący diuretyki pętlowe, pacjenci z wyjściowym eGFR od 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i pacjenci w wieku ≥ 75 lat mieli zasadniczo większą częstość występowania tych działań niepożądanych. U pacjentów stosujących diuretyki pętlowe częstości wynosiły 3,2% przy dawce 100 mg i 8,8% przy dawce 300 mg kanagliflozyny w porównaniu do 4,7% w grupie kontrolnej. U pacjentów z wyjściowym eGFR od 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, częstości wynosiły 4,7% przy dawce 100 mg i 8,1% przy dawce 300 mg kanagliflozyny w porównaniu do 2,5% w grupie kontrolnej. U pacjentów w wieku ≥ 75 lat częstości wynosiły 4,9% przy dawce 100 mg i 8,7% przy dawce 300 mg kanagliflozyny w porównaniu do 2,6% w grupie kontrolnej.

W specjalnym badaniu układu sercowo-naczyniowego i większych zbiorczych analizach rezygnacje z leczenia z powodu działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów i ciężkich działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów nie były częstsze podczas leczenia kanagliflozyną.



w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

#### Hipoglikemia w terapii dodanej z insuliną lub sekretagogami insuliny

Częstość hipoglikemii była mała (około 4%) w grupach terapeutycznych włączając placebo, podczas stosowania produktu w monoterapii jak i w terapii dodanej z metforminą. Gdy kanagliflozyna była dodana do leczenia insuliną, stwierdzano hipoglikemię u odpowiednio 49,3%, 48,2% i 36,8% pacjentów leczonych odpowiednio kanagliflozyną w dawce 100 mg, 300 mg i placebo, a ciężka hipoglikemia wystąpiła u odpowiednio 1,8%, 2,7% i 2,5% pacjentów otrzymujących kanagliflozynę w dawce 100 mg, 300 mg i placebo. Gdy kanagliflozyna była dodana do leczenia sulfonilomocznikiem, stwierdzano hipoglikemię u odpowiednio 4,1%, 12,5% i 5,8% pacjentów otrzymujących kanagliflozynę w dawce 100 mg, 300 mg i placebo.

#### Zakażenia grzybicze narządów płciowych

Kandydoza sromu i pochwy (w tym zapalenie sromu i pochwy i zakażenie grzybicze sromu i pochwy) stwierdzano u odpowiednio 10,4% i 11,4% kobiet leczonych kanagliflozyną w dawce 100 mg i 300 mg, w porównaniu z 3,2% dla placebo. Większość przypadków kandydozy sromu i pochwy wystąpiło w trakcie pierwszych czterech miesięcy leczenia kanagliflozyną. U kobiet przyjmujących kanagliflozynę, 2,3% miało więcej niż jedną infekcję. Generalnie 0,7% wszystkich kobiet odstawiło kanagliflozynę z powodu kandydozy sromu i pochwy.

Drożdżakowe zapalenie żołędzi lub zapalenie żołędzi i napletka prącia zgłaszano u odpowiednio 4,2% i 3,7% mężczyzn leczonych kanagliflozyną w dawce 100 mg i 300 mg, w porównaniu do 0,6% u otrzymujących placebo. 0,9% mężczyzn otrzymujących kanagliflozynę miało więcej niż jedną infekcję. Generalnie 0,5% mężczyzn odstawiło kanagliflozynę z powodu drożdżakowego zapalenia żołędzi lub zapalenia żołędzi i napletka prącia. W rzadkich przypadkach stwierdzano stulejkę i czasami dokonywano obrzezania.

#### Zakażenia dróg moczowych

Zakażenia dróg moczowych zgłaszano częściej podczas stosowania kanagliflozyny w dawce 100 mg i 300 mg (odpowiednio 5,9% vs 4,3%) w porównaniu z 3,6% dla placebo. Większość zakażeń było łagodnych do umiarkowanych bez zwiększenia częstości ciężkich reakcji niepożądanych. Osoby badane reagowały na standardowe leczenie jednocześnie kontynuując terapię kanagliflozyną. Kanagliflozyna nie zwiększała częstości nawracających zakażeń."

### **3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa**

W celu identyfikacji dodatkowych źródeł informacji na temat bezpieczeństwa stosowania kanagliflozyny w dawce 100 mg lub 300 mg, autorzy AKL wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie na stronach internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA oraz MHRA. Analitycy AOTM przeprowadzili kontrolne oraz aktualizujące wyszukiwanie, mające na celu odnalezienie dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku. W jego wyniku nie odnaleziono źródeł danych innych, niż włączone do AKL wnioskodawcy.

Informacje z AKL wnioskodawcy:

„W wyniku przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa Invokany ani innych leków z grupy inhibitorów SGLT-2. FDA w ulotce dla pacjenta zwraca jednak uwagę na zwiększoną możliwość wystąpienia odwodnienia lub infekcji grzybiczych dróg moczowo-płciowych u pacjentów stosujących CANA. W grudniu 2013 roku CANA została wpisana na listę leków objętych dodatkowym nadzorem przez EMA, co jednak stanowi standardowe postępowanie w przypadku wszystkich leków uzyskujących rejestrację centralną począwszy od stycznia 2011 roku.

W wyniku dodatkowego przeszukania baz informacji medycznych odnaleziono 2 zbiorcze opracowania wyników uzyskanych w trakcie badań dla preparatu CANA w odniesieniu do ryzyka występowania zakażeń grzybiczych narządów płciowych (Nyirjest 2014) oraz zakażeń dróg moczowych (Usiskin 2013). W pracy Nyirjest 2014 uwzględniono 8 badań randomizowanych oceniających CANA, przy czym analizowano je w dwóch oddzielnych grupach. Pierwszą populację (N1) stanowili pacjenci z T2DM, którzy uczestniczyli w 26-tygodniowych badaniach, gdzie grupą kontrolną dla CANA było PLC (N = 2312). Druga analizowana grupa (N2), oprócz populacji z wcześniej włączonych badań, uwzględniała także pacjentów uczestniczących w badaniach z aktywnym komparatorem oraz w badaniach przeprowadzonych w szczególnych grupach pacjentów (umiarkowana niewydolność nerek, osoby w wieku 55 lat i starsze, pacjenci z historią zdarzeń sercowo-naczyniowych lub o wysokim ryzyku ich wystąpienia). Średni okres przyjmowania CANA w populacji N2 wynosił 68 tyg., a w analizie uwzględniono łącznie 9439 pacjentów. W obu populacjach wyniki raportowano oddzielnie dla kobiet i mężczyzn.



Wyniki przeprowadzonego porównania wskazują, iż ryzyko występowania zakażeń grzybiczych narządów płciowych ogółem oraz prowadzących do utraty z badania w populacji kobiet jest znacząco statystycznie wyższe w grupie CANA100 i CANA300 zarówno w porównaniu z placebo jak i z aktywnymi komparatorami, przy czym zakażenia nawracające stanowiły zaledwie 2% wszystkich infekcji. Zakażenia grzybicze rozwijały się w pierwszych 4 tyg. leczenia, miały charakter łagodny do umiarkowanego i ustępowały pod wpływem leczenia. Nie zaobserwowano zależności między podawaną dawką CANA a ryzykiem rozwoju zakażeń grzybiczych. Wyniki analizy przeprowadzonej w populacji mężczyzn były zbieżne z wynikami dla kobiet, przy czym infekcje nie miały charakteru nawracającego. Szczegółowe wyniki umieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 44. Częstość występowania zakażeń grzybiczych narządów płciowych**

Oceniany punkt końcowy	Dawka CANA	Populacja N1 (opis w tekście)			Populacja N2 (opis w tekście)		
		CANA	Placebo	OR (95% CI)	CANA	Komparator	OR (95% CI)
<b>Kobiety</b>							
Zakażenia grzybicze ogółem	100	44/425 (10%)	10/312 (3%)	3,50 (1,70; 7,00)	189/1289 (15%)	41/1338 (3%)	5,30 (3,80; 7,50)
	300	49/430 (11%)		3,90 (1,90; 7,80)	183/1319 (14%)		5,00 (3,50; 7,10)
Ciężkie zakażenia grzybicze	100	0/425	0/312	n/d	<1% <sup>b</sup>	b.d.	b.d.
	300	0/430		n/d			b.d.
Zakażenia grzybicze prowadzące do utraty z badania	100	4/425 (1%)	0/312	6,67 (0,36; 124,39) <sup>c</sup>	13/1289 (1%)	0/1338	<b>28,31 (1,68; 476,74)<sup>c</sup></b>
	300	2/430 (1%)		3,65 (0,17; 76,22) <sup>c</sup>	17/1319 (1%)		<b>35,97 (2,16; 598,71)<sup>c</sup></b>
Nawracające zakażenia grzybicze <sup>d</sup>	100	10/425 (2%)	1/312 (<1%)	7,49 (0,95; 58,85) <sup>c</sup>	0,12 (bd) <sup>e</sup>	0,03 (bd) <sup>e</sup>	b.d.
	300	10/430 (2%)		7,40 (0,94; 58,15) <sup>c</sup>	0,11 (bd) <sup>e</sup>		b.d.
<b>Mężczyźni</b>							
Zakażenia grzybicze ogółem	100	17/408 (4%)	2/334 (<1%)	<b>7,20 (1,70; 31,50)</b>	1803	b.d.	<b>5,00 (3,30; 7,40)</b>
	300	15/404 (4%)		<b>6,40 (1,50; 28,20)</b>	1766		<b>6,50 (4,40; 9,60)</b>
Ciężkie zakażenia grzybicze	100	0/408	0/334	n.d.	1/1803 (<1%)	b.d.	3,20 (0,13; 78,68) <sup>c</sup>
	300	0/404		n.d.	1/1766 (<1%)		3,27 (0,13; 80,33) <sup>c</sup>
Zakażenia grzybicze prowadzące do utraty z badania	100	2/408 (<1%)	0/334	4,11 (0,20; 86,00) <sup>c</sup>	14/1803 (<1%)	0/1924	31,19 (1,86; 523,19) <sup>c</sup>
	300	2/404 (<1%)		4,16 (0,20; 86,85) <sup>c</sup>	19/1766 (1%)		42,95 (2,59; 711,88) <sup>c</sup>
Nawracające zakażenia grzybicze <sup>d</sup>	100	2/408 (<1%)	0/334	4,11 (0,20; 86,00) <sup>c</sup>	0,05 (bd) <sup>e</sup>	0,01 (bd) <sup>e</sup>	b.d.
	300	5/404 (1%)		9,21 (0,51; 167,17) <sup>c</sup>	0,07 (bd) <sup>e</sup>		b.d.

<sup>a</sup> Liczebność dla porównania względem placebo lub aktywnego komparatora; <sup>b</sup> Wartość podana łącznie dla wszystkich pacjentów leczonych kanagliflozyną; <sup>c</sup> Obliczenia własne na podstawie danych zebranych w opracowaniu; <sup>d</sup> Pacjenci z liczbą zdarzeń >1; <sup>e</sup> Nawracające zakażenia grzybicze ogółem [liczba zdarzeń/pacjent/rok] (SD).

W pracy Usiskin 2013, analizującej wpływ CANA na ryzyko rozwoju zakażeń dróg moczowych, uwzględniono wyniki 9 randomizowanych badań III fazy, porównujących CANA z placebo. W opracowaniu uwzględniono populację pacjentów z czterech 26-tygodniowych badań (DS1; N = 2313), pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek z kolejnych 4 badań, trwających od 18 to 26 tyg. (DS2; N = 1085), oraz populację z badania oceniającego CANA wśród pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub wysokim ryzykiem jej rozwoju (CANVAS; N = 4327).

W wyniku przeprowadzonej analizy istotny statystycznie wzrost ryzyka występowania zakażeń dróg moczowych zauważono jedynie w badaniu CANVAS. W pozostałych przypadkach obserwowano nieznaczny wzrost ryzyka występowania zakażeń, jednak wartości te nie osiągnęły istotności statystycznej. Większość zakażeń dróg moczowych miała charakter łagodny do umiarkowanego i rozwijała się w początkowym okresie przyjmowania CANA. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45. Ryzyko występowania zakażeń dróg moczowych

Oceniany punkt końcowy	Populacja	CANA <sup>a</sup>	Placebo	OR (95% CI) <sup>b</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	
Zakażenia dróg moczowych	DS1	85/1667 (5)	26/646 (4)	1,28 [0,82; 2,01]
	DS2	48/703 (7)	23/382 (6)	1,14 [0,68; 1,91]
	CANVAS	154/1445 (5)	63/1441 (4)	<b>2,61 [1,93; 3,53]</b>
Zakażenia dróg moczowych prowadzące do utraty z badania	DS1	1/1667 (<1)	1/646 (<1)	0,39 [0,02; 6,20]
	DS2	1/703 (<1)	2/382 (<1)	0,27 [0,02; 2,99]
	CANVAS	6/1445 (<1)	1/1441 (<1)	6,00 [0,72; 49,93]
Ciężkie zakażenia dróg moczowych	DS1	3/1667 (<1)	0/646 (0)	2,72 [0,14; 52,71]
	DS2	1/703 (<1)	3/382 (<1)	0,18 [0,02; 1,74]
	CANVAS	6/1445 (<1)	2/1441 (<1)	3,00 [0,60; 14,89]

<sup>a</sup> Uwzględniono zarówno pacjentów leczonych CANA w dawce 100 mg, jak i 300 mg; <sup>b</sup> Obliczenia własne na podstawie danych zebranych w opracowaniu.

**Komentarz analityków AOTM:** Odnośnie bezpieczeństwa kanagliflozyny, dwoma największymi badaniami RCT w toku są badania CANVAS (ang. *CANagliflozin cardioVascular Assessment Study*) oraz CANVAS-R (ang. *A Study of the Effects of Canagliflozin on Renal Endpoints in Adult Participants With Type 2 Diabetes Mellitus*), do których docelowo będzie włączonych odpowiednio 4335 oraz 5700 pacjentów. Badania te dostarczą wyników dotyczących ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych (CANVAS) oraz nerkowych (CANVAS-R) u pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących kanagliflozynę. Data zakończenia obydwu badań jest przewidywana na 2017 r.

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Do oceny efektywności klinicznej kanagliflozyny (w terapii dwu- lub trójlekowej) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, u których stwierdzono poziom HbA1c  $\geq 8\%$  oraz BMI  $\geq 35$  oraz u których leczenie metforminą i/lub pochodną sulfonilomocznika okazało się nieskuteczne, wykorzystano dane pochodzące z 6 randomizowanych wieloośrodkowych badań klinicznych z zaślepieniem, z których 5 to badania III fazy a jedno - badaniem II fazy. Włączone do analizy próby kliniczne dostarczają informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa kanagliflozyny w porównaniu z aktywnym komparatorem (saksagliptyna (DPP-4) oraz pochodne sulfonilomocznika) lub z placebo, gdzie jako kointerwencję stosowano metforminę (próby CANTATA-D, CANTATA-SU, Rosenstock 2009) oraz w przypadku trzech badań – metforminę w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika (próby NCT0138900, CANTATA-D2, CANTATA-MSU). Wszystkie w nich charakteryzują się wysoką jakością (4 lub 5 pkt) mierzona według skali Jadad.

Ponadto, do analizy efektywności klinicznej włączono osiem randomizowanych badań eksperymentalnych, które umożliwiły wnioskodawcy stworzenie sieci porównań, służących do przeprowadzenia porównania pośredniego wnioskowanej technologii i insuliny glargine, będącej komparatorem wymaganym (dla której nie odnaleziono prób klinicznych typu *head to head*), a także z substancjami z grupy GLP-1.

Należy podkreślić fakt braku dowodów naukowych, w których populacje badane spełniały wszystkie kryteria włączenia do przeglądu. Spośród analizowanych prób eksperymentalnych, żadna nie poddawała terapii wyłącznie chorych ze średnim poziomem BMI  $\geq 35$ , a tylko w części badań stwierdzono średni poziom hemoglobiny glikowanej  $\geq 8\%$ . W związku z powyższym, w pierwszej części analizy przedstawiono dane wyodrębnione dla podgrup najbardziej zbliżonych swoją charakterystyką wejściową do populacji wnioskowanej, tj. z BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oraz poziomem HbA1c  $\geq 8\%$ . W pozostałej części analizy pominięto predefiniowane kryteria włączenia i przedstawiono wyniki dla populacji ogólnych zidentyfikowanych prób klinicznych, bez względu na poziom HbA1c oraz BMI.

#### **Podsumowanie analizy skuteczności klinicznej:**

##### **Podgrupa osób otyłych (BMI $\geq 30$ kg/m<sup>2</sup>) z niewyrównaną glikemią (HbA1c $\geq 8\%$ )**

##### CANA vs. SU w skojarzeniu z metforminą

---

CANA vs. SITA w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika**Populacja ogólna, bez względu na poziom BMI oraz HbA1c**CANA vs. PLC w skojarzeniu z metforminą

CANA w obydwu wnioskowanych dawkach (100 mg i 300 mg) przynosi istotnie statystycznie większe korzyści kliniczne w porównaniu do placebo w odniesieniu do odsetka pacjentów osiągających poziom HbA1c <7%, procentowej redukcji poziomu HbA1c, redukcji poziomu FPG, redukcji poziomu PPG oraz redukcji masy ciała zarówno po 12 tygodniach jak i po 26 tygodniach obserwacji. Zmiana SBP osiągnęła poziom istotności statystycznej, świadczącej na korzyść CANA w stosunku do PLC, jedynie w dłuższym okresie leczenia – 26 tygodni. Po krótszym okresie obserwacji (12 tyg.) technologia wnioskowana wykazuje porównywalną do placebo zmianę SBP od wartości początkowej.

CANA vs. SU w skojarzeniu z metforminą

CANA w dawce 300 mg w terapii skojarzonej z MET wykazuje w porównaniu do SU stosowanych w analogicznym schemacie istotnie statystycznie większą skuteczność w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących poziom HbA1c <7% po 104 tygodniach, a także w zakresie procentowej redukcji poziomu HbA1c zarówno po 52 tyg. jak i 104 tyg. leczenia. Stwierdzono również, że obie dawki CAN, 100 mg i 300 mg, powodują istotnie statystycznie większe od SU zmiany w poziomie FPG, zmiany masy ciała oraz zmiany SBP, zarówno po 52 jak i 104 tyg., co również świadczy o większych korzyściach klinicznych wnioskowanej terapii względem komparatora.

CANA vs. SITA w skojarzeniu z metforminą

CANA stosowana w dawce 100 oraz 300 mg wykazuje porównywalny poziom kontroli glikemii względem SITA w skojarzeniu z MET. Wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie procentowej redukcji poziomu HbA1c między grupami, z wyjątkiem wyniku uzyskanego po 52 tyg. Znamienne statystycznie wyższość CANA nad SITA zidentyfikowano w zakresie odsetka pacjentów, uzyskujących poziom HbA1c <7%, którym podawano CANA w dawce 100 mg, natomiast dawka 300 mg nie wpływała w istotnie statystyczny sposób na różnicę w wynikach między porównywanymi interwencjami. Dawka CANA 300 mg wykazała istotnie statystycznie wyższą skuteczność nad SITA w redukcji poziomu FPG po 12 i 52 tyg., redukcji masy ciała po 12, 26 i 52 tyg. a także w zakresie zmiany SBP po 52 tyg. leczenia. Porównywalną skuteczność ocenianych schematów terapeutycznych stwierdzono natomiast w zakresie redukcji poziomu FPG i PPG po 26 tygodniach leczenia, redukcji masy ciała po 26 tygodniach (dotyczy tylko dawki 100 mg) oraz zmiany SBP po 12 i 26 tyg.

CANA vs. PLC w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika

W terapii dodanej do schematu MET+SU, CANA wykazuje znamienne statystycznie wyższą skuteczność w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych, zarówno w dawce 100 mg jak i 300 mg w porównaniu do placebo. Po 26 tyg. oraz po 52 tyg. obserwacji pacjenci leczeni kanagliflozyną uzyskiwali większą korzyść kliniczną w zakresie odsetka pacjentów, uzyskujących poziom HbA1c <7%, procentowej redukcji poziomu HbA1c, redukcji poziomu FPG, redukcji poziomu PPG, zmiany masy ciała oraz zmiany SBP.

CANA vs. PLC w skojarzeniu z metforminą lub metforminą i pochodną sulfonilomocznika

CANA 100 oraz CANA 300 w terapii skojarzonej z MET±SU wykazuje znamienne statystycznie wyższą korzyść kliniczną w porównaniu do PLC w zakresie wszystkich z ocenianych punktów końcowych. Po 18 tygodniach obserwacji CANA wykazuje wyższość pod względem odsetka osób uzyskujących poziom HbA1c < 7% oraz <6,5%, a także redukcji poziomu HbA1c, redukcji poziomu FPG oraz zmiany masy ciała.

CANA vs. SITA w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika

CANA 300 w terapii skojarzonej z MET+SU wykazuje w stosunku do SITA stosowanej w analogicznym schemacie istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo uzyskania poziomu HbA1c < 7%, zarówno po

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

26 jak i po 52 tygodniach leczenia. W pozostałych punktach końcowych znamienność statystyczną osiągały jedynie wyniki pochodzące z dłuższego, 52-tygodniowego okresu obserwacji. Stwierdzono wyższość CANA nad SITA w zakresie redukcji poziomu HbA1c, redukcji poziomu FPG, redukcji poziomu PPG, procentowej zmiany masy ciała oraz zmiany SBP. Interwencje wykazały porównywalny poziom skuteczności w krótszym, 26-tygodniowym okresie leczenia.

#### **WYNIKI SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ KANAGLIFLOZYNY NA PODSTAWIE PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO METODĄ MTC**

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

#### **Podsumowanie analizy bezpieczeństwa**

CANA bez względu na zastosowaną dawkę oraz rodzaj kointerwencji zwiększa ryzyko wystąpienia infekcji dróg moczowo-płciowych u kobiet oraz mężczyzn, zarówno w porównaniu do placebo jak i do aktywnych komparatorów (SITA, SU).

Wg ChPL produktu leczniczego Invokana, najczęściej zgłaszanymi podczas leczenia działaniami niepożądanymi były hipoglikemia w skojarzeniu z insuliną lub sulfonilomocznikiem, kandydoza sromu i pochwy, zakażenie dróg moczowych oraz wielomocz lub częstomocz. Reakcjami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia u  $\geq 0,5\%$  wszystkich pacjentów otrzymujących kanagliflozynę w badaniach klinicznych były kandydoza sromu i pochwy (0,7% kobiet) i zapalenie żołądka i (lub) napletka prącia (0,5% mężczyzn).

### CANA vs. PLC w skojarzeniu z metforminą

Terapia CANA w skojarzeniu z metforminą wykazała porównywalny profil bezpieczeństwa w porównaniu do schematu PLC + MET. Znamienne statystycznie różnice na niekorzyść CANA zidentyfikowano w zakresie dowolnych punktów końcowych w obrębie sromu i pochwy oraz w zakresie występowania częstomoczu, natomiast korzystniejszy profil bezpieczeństwa CANA wykazano na podstawie mniejszego ryzyka wystąpienia zapalenia nosogardzieli oraz bóli stawów.

### CANA vs. SU w skojarzeniu z metforminą

Profil bezpieczeństwa CANA względem SU, stosowanych w terapii skojarzonej z MET wykazał niższą częstość CANA w zakresie ryzyka występowania zdarzeń hipoglikemicznych, w tym również epizodów ciężkiej hipoglikemii, grzybiczy narządów płciowych ogółem, zakażeń grzybiczych pochwy i sromu, grzybiczy narządów płciowych mężczyzn. W wymienionych punktach końcowych wyniki były znamienne statystycznie w obydwu dawkach CANA (100 mg i 300 mg), we wszystkich okresach obserwacji. Istotne statystycznie różnice na niekorzyść CANA zidentyfikowano również w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zakażeń dróg moczowych, nudności. CANA wykazała natomiast korzystniejszy profil bezpieczeństwa w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz infekcji górnych dróg oddechowych. W pozostałych z ocenianych punktów końcowych stwierdzono porównywalny profil bezpieczeństwa CANA i SU.

### CANA vs. SITA w skojarzeniu z metforminą

Stosowanie CANA, niezależnie od dawki w terapii dodanej do MET, wiąże się w zestawieniu z SITA z porównywalnym ryzykiem wystąpienia większości z raportowanych zdarzeń niepożądanych. Znamienne statystycznie różnice na niekorzyść CANA zidentyfikowano jedynie w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (dotyczy dawki 100 mg), a także grzybiczy narządów płciowych ogółem występującej i dowolnych zdarzeń niepożądanych w obrębie pochwy i sromu, a także w zakresie częstomoczu, przy stosowaniu obydwu dawek CANA. Zakażenia grzybicze pochwy i sromu występowały z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem w grupie po 52 tygodniach, zarówno w dawce 100 mg jak i 300 mg. Zidentyfikowano także istotną statystycznie różnicę w ryzyku występowania bólu pleców p 26 tygodniach obserwacji. CANA 100 po 26 tygodniach leczenia wykazał korzystniejszy profil bezpieczeństwa w zakresie prawdopodobieństwa występowania infekcji górnych dróg oddechowych.

### CANA vs. PLC w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika

CANA 100 oraz CANA 300 podawana w terapii skojarzonej z MET+SUL wykazuje istotnie statystycznie wyższe ryzyko występowania potwierdzonej hipoglikemii ogółem w porównaniu do PLC. Stwierdzono także większe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, grzybicą narządów płciowych ogółem oraz zakażeń grzybiczych pochwy i sromu. W pozostałych ocenianych punktach końcowych dotyczących stosowania schematów CANA+MET+SU oraz PLC+MET+SU stwierdzono porównywalny profil bezpieczeństwa ocenianych interwencji.

### CANA vs. PLC w skojarzeniu z metforminą lub metforminą i pochodną sulfonilomocznika

Porównanie CANA 100 i CANA 300 do PLC stosowanych w schemacie MET±SU wykazało jedną znamioną statystycznie różnicę między porównywalnymi interwencjami. Wykazano, że CANA w dawce 100 mg istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia hipoglikemii ogółem. W zakresie pozostałych punktów końcowych wykazano porównywalny profil bezpieczeństwa ocenianych schematów terapeutycznych.

### CANA vs. SITA w skojarzeniu z metforminą lub metforminą i pochodną sulfonilomocznika

Porównanie CANA w dawce 300 mg z SITA, podawanych w terapii skojarzonej z MET+SU wykazało niższy profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w zakresie istotnie statystycznie wyższego prawdopodobieństwa występowania grzybiczy narządów płciowych ogółem, a także zakażeń grzybiczych pochwy i sromu oraz grzybiczy narządów płciowych mężczyzn. Wyniki uzyskane w pozostałych punktach końcowych wykazują porównywalny profil bezpieczeństwa ocenianych interwencji.



## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 46. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<p><b>Neslusan 2013</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Janssen Global Services, LLC, Janssen Cilag Mexico, and Johnson and Johnson International.</p>	Meksyk	CANA+MET vs SITA+MET	<p>CUA; pacjenci z T2DM; horyzont czasowy: 40 lat; Perspektywa płatnika publicznego; Dyskontowanie: 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych. Model ECHO-T2DM (model Markowa).</p>	<p>CANA 100 + MET: 8,48 QALY, 12,58 LY SITA + MET: 8,43 QALY, 12,56 LY CANA 300 + MET: 8,49 QALY, 12,50 LY SITA + MET: 8,40 QALY, 12,48 LY</p>
<p><b>Girod 2013</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Janssen-Cilag Ltd</p>	Wielka Brytania	CANA+MET vs GLIM+MET	<p>CUA; pacjenci z T2DM; horyzont czasowy: 40 lat; Perspektywa płatnika publicznego; Dyskontowanie: 3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych. Model ECHO-T2DM (model Markowa).</p>	<p>CANA 300 + MET: 7,76 QALY, 11,65 LY GLIM + MET: 7,55 QALY, 11,63 LY</p>
<p><b>Willis 2013</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Janssen-Cilag Ltd</p>	Wielka Brytania	CANA+MET vs SITA+MET	<p>CUA; pacjenci z T2DM; horyzont czasowy: 40 lat; Perspektywa płatnika publicznego; Dyskontowanie: 3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych. Model ECHO-T2DM (model Markowa).</p>	<p>CANA 300 + MET: 6,65 QALY, 11,80 LY SITA + MET: 6,61 QALY, 11,81 LY</p>

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności kanagliflozyny (CANA) w terapii skojarzonej z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi (OAD) u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM) z otyłością klasy II/III wg WHO ( $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ) oraz z  $HbA1c \geq 8\%$  po niepowodzeniu wcześniejszej terapii metforminą (MET) lub leczenia skojarzonego metforminą z pochodnymi sulfonilomocznika (MET + SU).

#### Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA).



## Populacja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w populacji dorosłych pacjentów z T2DM oraz otyłością klasy II/III wg WHO (BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>), u których nie uzyskano zadawalającej kontroli glikemii (HbA1c  $\geq 8\%$ ) pomimo stosowania monoterapii MET lub terapii skojarzonej MET + SU. Jednak należy zauważyć, że niniejszą analizę przeprowadzono na podstawie badań randomizowanych w populacji szerszej niż populacja docelowa (populacja ogólna T2DM).

Należy mieć na uwadze, zgodnie z AE wnioskodawcy:

„Mimo że w żadnym z badań randomizowanych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej badana populacja nie pokrywała się całkowicie z tak zdefiniowaną populacją docelową, ze względu na brak danych dotyczących efektywności kanagliflozyny w populacji docelowej skuteczność i bezpieczeństwo zostały określone na podstawie badań randomizowanych w populacji szerszej. Wobec powyższego przy interpretacji wyników w zakresie opłacalności należy mieć świadomość różnic między populacjami w jakich oceniane były porównywane interwencje a populacją docelową w niniejszej analizie. Wyniki kliniczne w populacji zawężonej do pacjentów z poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz z BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> otrzymane od Zamawiającego (przyp. analityka – wnioskodawcy) i przedstawione w analizie efektywności klinicznej wskazują na większe korzyści związane ze stosowaniem kanagliflozyny w populacji zawężonej, co pośrednio przekłada się na wyższą opłacalność kanagliflozyny w zawężonej populacji niż w populacji ogólnej.”

## Komentarz analityka AOTM:

Wyciąganie wniosków dla populacji docelowej w porównaniu z populacją ogólną jest bardzo niepewne i mało wiarygodne, ze względu na brak przeprowadzonej analizy statystycznej odnośnie różnic w wynikach dla populacji ogólnej i populacji zawężonej. Dodatkowo dane dla populacji zawężonej obejmują pacjentów z BMI  $\geq 30$ , natomiast populacja wnioskowana obejmuje pacjentów z BMI  $\geq 35$ . Dane dla populacji zawężonej pochodziły od wnioskodawcy i nie możliwa była ich pełna weryfikacja.

## Porównywane interwencje

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy Invokana (kanagliflozyna) w dwóch dawkach – 100 i 300 mg – stosowany w ramach terapii dwu- lub trójkowej. Przeprowadzono następujące porównania:

- populacja dwulekowa:

- CANA 100 + MET vs SU + MET;
- CANA 300 + MET vs SU + MET;
- CANA 100 + MET vs DPP-4 + MET;
- CANA 300 + MET vs DPP-4 + MET.

- populacja trójkowa:

- CANA 100 + MET + SU vs NPH + MET + SU;
- CANA 300 + MET + SU vs NPH + MET + SU;
- CANA 300 + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU.

## Komentarz analityka AOTM:

Należy zwrócić uwagę na brak porównania kanagliflozyny w dawce 100 mg z lekami z grupy DPP-4 stosowanymi w ramach terapii trójkowej

## Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent).

## Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (50 lat).

## Dyskontowanie

Uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

## Koszty

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty insulinoterapii i doustnych leków przeciwcukrzycowych;
- koszty powikłań.

w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Nie uwzględniono kosztów działań niepożądanych (różnice istotne statystycznie: zakażenie dróg moczowych, zakażenie grzybicze pochwy i sromu, grzybica narządów płciowych mężczyzn), gdyż uznano je za pomijalne, dodatkowo zaimplementowany model nie daje możliwości uwzględnienia tych kosztów. Nie uwzględniono również bezpośrednich kosztów niemedycznych i kosztów pośrednich.

Cenę kanagliflozyny przyjęto zgodnie z proponowaną przez wnioskodawcę ceną we wniosku refundacyjnym. Przyjęto założenie, że produkty lecznicze Invokana 100 i Invokana 300 utworzą nową grupę limitową, w której podstawę limitu finansowania wyznaczać będzie opakowanie zawierające dawkę 300 mg. Odpłatność dla pacjenta, zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej przyjęto na poziomie 30%. W poniższej tabeli przedstawiono ceny preparatu Invokana przyjęte w niniejszej analizie.

**Tabela 47. Ceny kanagliflozyny [PLN]**

Opakowanie	PDD	Cena netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Poziom odpłatności
Invokana 30 x 100 mg	100 mg					30%
Invokana 30 x 300 mg	100 mg					30%

Koszty insulin i OAD uzyskano z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 roku, koszty te są aktualne na dzień przekazywania AWA. Dawkowanie dla SU i MET przyjęto na podstawie wartości DDD (MET 2000 mg, glimepiryd 2 mg, gliklazyd 60 mg, glipizyd 10 mg). Dawkowanie insulin przyjęto na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej, jako średnia ważona liczebnością populacji włączonych do poszczególnych badań (insulina glargine 25 IU). Dawkowanie insulin NPH (uwzględnione w niniejszej analizie) przyjęto na poziomie odpowiadającym dawkowaniu insuliny glargine ze względu na brak badań oceniających efektywność schematu NPH + MET + SU. W poniższej tabeli przedstawiono ceny insuliny, MET i SU przyjęte w ramach AE wnioskodawcy. Cenę insuliny oszacowano jako średnią ważoną sprzedażą poszczególnych preparatów w 2013 roku, natomiast średnie ceny MET i SU wyznaczono jako średnią ważoną zużyciem na podstawie komunikatu DGL NFZ (dane od stycznia do września 2013 – <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5850>).

**Tabela 48. Ceny insuliny, MET i SU [PLN]**

Substancja czynna	Odpłatność NFZ	Odpłatność pacjenta
Insulina NPH (za 100 IU)	6,24	0,46
Metformina (za 1g)	0,15	0,18
Glimepiryd (za 1g)	80,21	76,49
Gliklazyd (za 1g)	2,57	9,76
Glipizyd (za 1g)	6,13	40,00

Dawkowanie leków z grupy DPP-4 przyjęto na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej (SITA 100 mg, VLD 100 mg). Ceny leków z grupy DPP-4 określono na podstawie danych z projektu rozporządzenia Ministerstwa Zdrowia z dnia 8 grudnia 2011 roku. Możliwy poziom refundacji powyższych leków określono zgodnie z ustawą refundacyjną na 30% odpłatność pacjenta. Założono, że leki z grupy DPP-4 będą finansowane w ramach oddzielnej grupy limitowej, przy czym limit finansowania będzie wyznaczony przez najtańsze opakowanie (w przeliczeniu na DDD – Januvia). Ceny preparatów nier refundowanych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 49. Ceny preparatów z grupy DPP-4 [PLN]**

Substancja czynna	Preparat	Cena detaliczna	Poziom odpłatności	Odpłatność NFZ	Odpłatność pacjenta
SITA	Januvia 28 x 100 mg	166,85	30%	50,06	116,80
	Xelavia 28 x 100 mg	166,86		50,06	116,80
VLD	Galvus 28 x 50 mg	99,59		41,19	58,40
	Galvus 56 x 50 mg	190,34		73,54	116,80

**Komentarz analityka AOTM:**

Należy zwrócić uwagę, że ceny przyjęte przez wnioskodawcę są nieco wyższe niż ceny wynikające ze złożonych wniosków refundacyjnych dla produktów leczniczych Januvia i Galvus. Analitycy AOTM oszacowali, że zmiany te są na tyle małe, że nie mają wpływu na wnioskowanie z analizy (zmiany kosztu całkowitego w horyzoncie analizy ramienia uwzględniającego terapię lekami z grupy DPP-4 na poziomie nie wyższym niż 1,5%).

W poniższej tabeli przedstawiono kluczowe parametry kosztowe uwzględnione przez autorów AE wnioskodawcy.

Tabela 50. Kluczowe kategorie kosztów i ich wartości uwzględnione w AE wnioskodawcy [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Zawał serca – rok wystąpienia	12 679,37	12 765,80
Zawał serca – kolejne lata	2 707,89	2 794,33
Niewydolność serca – rok wystąpienia	6 700,69	6 709,70
Niwydolność serca – kolejne lata	6 700,69	6 709,70
Udar – rok wystąpienia	12 711,88	12 727,30
Udar – kolejne lata	437,95	453,37
Hemodializy – pierwszy rok	71 531,97	71 531,97
Hemodializy – kolejne lata	68 921,84	68 921,84
Dializy otrzewnowe – pierwszy rok	86 935,09	86 935,09
Dializy otrzewnowe – kolejne lata	84 324,96	84 324,96
Przeszczep nerki – pierwszy rok	60 126,50	60 393,60
Przeszczep nerki – kolejne lata	13 456,14	13 747,52
Amputacja (bez protezy)	8 919,49	8 919,49
Amputacja (z protezą)	13 166,36	13 166,36

**Użyteczności stanów zdrowia**

W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyteczności przyjęte przez autorów AE wnioskodawcy.

Tabela 51. Użyteczność/zmiana użyteczności stanów zdrowia

Stan	Użyteczność / zmiana	użyteczności	SD Źródło danych
Cukrzyca bez powikłań	0,785*	0,05	Solli 2010 / Clarke 2002
<b>Powikłania sercowo naczyniowe</b>			
Zawał mięśnia sercowego – rok zdarzenia	-0,055**	0,0066	Clarke 2002
Zawał mięśnia sercowego – kolejne lata po zdarzeniu	0,730*	0,0504	Clarke 2002
Dławica piersiowa	0,695*	0,0533	Clarke 2002
Zastoinowa niewydolność serca	0,677*	0,0588	Clarke 2002
Udar mózgu – rok zdarzenia	-0,164**	0,0563	Clarke 2002
Udar mózgu – kolejne lata po zdarzeniu	0,621*	0,0753	Clarke 2002

w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Stan	Użyteczność / zmiana	użyteczności	SD Źródło danych
<b>Choroba naczyń obwodowych</b>	0,724*	0,0522	Bagust 2005
<b>Schorzenia nerek</b>			
<b>Mikroalbuminuria</b>	0,785*	0	Założenie własne
<b>Białkomocz</b>	0,737*	0,0546	Bagust 2005
<b>Hemodializa</b>	0,610*	0,0573	Bagust 2005
<b>Dializa otrzewnowa</b>	0,610*	0,0573	Bagust 2005
<b>Transplantacja nerki</b>	0,785*	0	Założenie własne
<b>Retinopatie i inne choroby narządu wzroku</b>			
<b>Retinopatia cukrzycowa nieproliferacyjna</b>	0,745*	0,0204	Fenwick 2012
<b>Retinopatia cukrzycowa proliferacyjna</b>	0,715*	0,0203	Fenwick 2012
<b>Obrzęk plamki</b>	0,745*	0,0204	Fenwick 2012
<b>Znaczna utrata wzroku / ślepotą</b>	0,711*	0,056	Clarke 2002
<b>Zaćma</b>	0,768*	0,0506	Lee 2012
<b>Inne</b>			
<b>Neuropatia</b>	0,701*	0,0519	Bagust 2005
<b>Stopa cukrzycowa</b>	0,615*	0,0535	Bagust 2005
<b>Amputacja – rok zdarzenia</b>	-0,280**	0,0561	Clarke 2002
<b>Amputacja – kolejne lata po zdarzeniu</b>	0,505*	0,0751	Clarke 2002
<b>Ciężka hipoglikemia</b>	-0,012**	0,0015	Currie 2006
<b>Łagodna hipoglikemia</b>	-0,004**	0,0004	Currie 2006
<b>Kwasica ketonowa</b>	0**	-	Założenie własne
<b>Kwasica mleczanowa</b>	0**	-	Założenie własne
<b>Obrzęki</b>	0**	-	Założenie własne
<b>Nadwaga (za każdy 1 kg/m<sup>2</sup> powyżej BMI = 25)</b>	0,0061**	-	Bagust 2005

\* - użyteczność; \*\* - zmiana użyteczności

## Model

Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem aplikacji CORE Diabetes Model. Model ten jest narzędziem powszechnie wykorzystywanym w analizach ekonomicznych interwencji stosowanych w cukrzycy. Pierwszą wersję modelu udostępniono w 2004 roku, od tego czasu model jest systematycznie rozwijany i aktualizowany w miarę pojawiania się nowych dowodów naukowych. Prawa do modelu posiada obecnie IMS Health. Dostęp do modelu można uzyskać za pośrednictwem przeglądarki internetowej pod adresem [www.core-diabetes.com](http://www.core-diabetes.com), przy czym konieczne jest zalogowanie się na indywidualne konto użytkownika. Zaletą modelu jest możliwość modyfikacji parametrów dzięki czemu możliwe jest dopasowanie go do warunków panujących w danym systemie ochrony zdrowia.

Model CORE jest kompleksowym modelem Markowa z pamięcią, który umożliwia analizę wpływu stosowania interwencji u pacjentów z cukrzycą na koszty generowane przez tę jednostkę chorobową, a także na jakość i długość życia osób nią dotkniętych. Prawdopodobieństwa przejścia w modelu zależą od szeregu czynników takich jak: stan zdrowotny danego pacjenta, charakterystyki pacjenta (m.in. wiek, płeć, czas trwania cukrzycy, HbA1c, BMI, historia przebytych chorób), czas jaki upłynął od rozpoczęcia choroby,

czy czas przebywania w danym stanie zdrowotnym. W modelu uwzględniono szesnaście powikłań związanych z cukrzycą, z których każde jest symulowane w oddzielnym, współzależnym z pozostałymi podmodelem Markowa (zawał mięśnia sercowego, dusznica bolesna, niewydolność zastoinowa serca, udar mózgu, choroba naczyń obwodowych, neuropatia, stopa cukrzycowa, retinopatia cukrzycowa, obrzęk płamki, zaćma, nefropatia, hipoglikemia, kwasica ketonowa, kwasica mleczanowa, depresja oraz śmiertelność z przyczyn innych niż wymienione). Przejścia między stanami następują zgodnie z określonymi prawdopodobieństwami zależnymi od indywidualnych cech pacjenta. Uwzględnienie kilkunastu powikłań cukrzycy i współzależności między nimi pozwala na wiarygodne modelowanie skutków stosowania interwencji, które oceniane są najczęściej pod kątem punktów końcowych o charakterze surogatów (np. zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej w wyniku zastosowania insuliny). Przejścia między stanami następują zgodnie z określonymi prawdopodobieństwami zależnymi od indywidualnych cech pacjenta.

Ze względu na strukturę modelu CORE, nie wszystkie punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej mogły zostać ujęte w ramach niniejszej analizy ekonomicznej. Z tego względu uwzględniono jedynie następujące punkty końcowe:

- zmiany poziomu HbA1c,
- zmiany masy ciała,
- zmiany skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP),
- częstości hipoglikemii (w tym hipoglikemii ciężkich);
- zmiana parametrów lipidowych (cholesterol).

W analizie klinicznej dla populacji dwulekowej wykazano następujące różnice istotne statystycznie:

- dla CANA 100 w zakresie zmiany SBP dla wszystkich porównań oraz zmiany masy ciała i częstości hipoglikemii dla porównania ze schematem SU + MET;
- dla CANA 300 w zakresie zmiany HbA1c, zmiany masy ciała oraz zmiany SBP dla wszystkich porównań oraz częstości hipoglikemii dla porównania ze schematem SU + MET.

W populacji trójkowej wykazano statystycznie istotne różnice:

- dla CANA 100 w zakresie zmiany masy ciała dla wszystkich porównań;
- dla CANA 300 w zakresie zmiany masy ciała dla wszystkich porównań oraz zmiany HbA1c dla porównania ze schematem DPP-4 + MET + SU.

Zmianę parametrów lipidowych uwzględniano w przypadku gdy dostępne badania raportowały ten parametr. Pozostałe punkty końcowe uwzględnione w analizie efektywności klinicznej są wykorzystywane w sposób pośredni, np. ocena jakości życia jest ujęta przez przypisanie użyteczności stanom zdrowia modelu, inne – jak np. glikemia na czczo – nie są wykorzystane w modelowaniu (zakres parametrów wprowadzanych przez użytkownika w modelu CORE ich nie obejmuje). Wpływ poszczególnych schematów insulinoterapii na przebieg choroby został określony względem standardowego przebiegu cukrzycy typu 2, zgodnie z przyjętymi w modelu CORE założeniami dotyczącymi progresji choroby. Przyjęto założenie, że pacjenci przyjmują porównywane terapie przez okres 5 lat następnie wszyscy pacjenci przechodzą na insulinoterapię.

W modelu CORE długość cyklu wynosi 1 rok, z wyjątkiem stopy cukrzycowej i hipoglikemii. Dla stopy cukrzycowej i ciężkich hipoglikemii przyjęto cykl równy 1 miesiąc, natomiast dla lekkich hipoglikemii przyjęto cykl równy 1 dzień. W modelu CORE uwzględniono korektę do połowy cyklu.

Użytkownik modelu CORE ma możliwość podglądu i edycji zestawu danych wejściowych, natomiast nie ma wglądu w strukturę obliczeniową i nie ma możliwości ingerencji w sposób działania modelu.

W modelu CORE nie ma możliwości wyznaczenia ceny progowej. Z tego względu cenę progową wyznaczono w odrębnym arkuszu kalkulacyjnym. W celu wyznaczenia ceny progowej dla określonego porównania niezbędne jest uwzględnienie wyników uzyskanych w wyniku symulacji przeprowadzonych z wykorzystaniem modelu CORE.

### **Analiza wrażliwości**

W ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1000 symulacji dla 1000 pacjentów (w każdej symulacji). W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz współczynnik ICUR). Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, odchylenie standardowe lub błąd standardowy wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):



w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

- dla początkowego wieku, czasu trwania cukrzycy, poziomu SBP, HbA1c, całkowitego cholesterolu i poziomu LDL przyjęto rozkład normalny;
- dla początkowego poziomu HDL i trójglicerydów przyjęto rozkład gamma (ze względu na asymetryczny, prawostronnie spłaszczony rozkład tej cechy w populacji);
- dla zmiany poziomu SBP, HbA1c, BMI i parametrów lipidowych następujących w wyniku stosowanej terapii przyjęto rozkład beta na odcinkach odpowiednich dla danych parametrów, wyznaczonych przy pomocy średnich i błędów standardowych;
- dla współczynników regresji określających prawdopodobieństwa wystąpienia zawału mięśnia sercowego, niewydolności serca, dusznicy bolesnej i udaru mózgu przyjęto rozkłady dopasowane do 95% przedziałów ufności;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład log-normalny (nie testowano kosztów poszczególnych terapii, jedynie koszty poszczególnych stanów modelu);
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład beta.

Pozostałe współczynniki traktowane są w symulacjach jako deterministyczne, w rezultacie w PSA nie jest modelowana niepewność współczynników związanych z innymi podmodelami. Po wielokrotnym powtórzeniu symulacji generowane są krzywe i płaszczyzny opłacalności.

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością, lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości. W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych;
- kosztów powikłań;
- struktury grup limitowych;
- zmian HbA1c;
- zmian BMI;
- zmian SBP.

### Ograniczenia według wnioskodawcy

Zgodnie z analizami wnioskodawcy:

- „Analiza ekonomiczna przeprowadzona została w oparciu o wyniki analizy efektywności klinicznej. Wszystkie ograniczenia analizy klinicznej przenoszą się zatem na ograniczenia analizy ekonomicznej w szczególności brak pełnej zgodności populacji docelowej z odnalezionymi badaniami RCT oceniającymi efektywność kanagliflozyny i jej komparatorów.
- W analizie wykorzystano model CORE. Wszelkie ograniczenia tego modelu są również ograniczeniami niniejszej analizy, w szczególności założono, że niektóre efekty uzyskane w wyniku stosowania terapii ocenione w określonym w badaniach klinicznych horyzoncie czasowym będą się utrzymywać również w horyzoncie dłuższym (np. zmiana masy ciała, częstość hipoglikemii).
- Przyjęto, że pacjenci leczeni są porównywanymi schematami leczenia w sposób niezmienny przez 5 lat, a następnie wszyscy niezależnie od odpowiedzi otrzymują drugą linię terapii, która jest stosowana do końca życia chorego w sposób niezmienny. W rzeczywistości leczenie T2DM jest procesem dynamicznym, tzn. modyfikowane są dawki i schematy leczenia. Przyjęte założenie może skutkować zaniżeniem wyników klinicznych uzyskanych w modelu ze względu na brak dopasowania odpowiedniej terapii w zależności od uzyskiwanej odpowiedzi na leczenie.
- W populacji trójlekowej efektywność schematu NPH + MET + SU oraz dawkowanie insuliny NPH określone zostało na podstawie danych dotyczących schematu IGLar + MET + SU. Założono przy tym, że terapia schematem NPH + MET + SU będzie co najmniej tak skuteczna jak terapia schematem IGLar + MET + SU.
- W populacji trójlekowej ze względu na brak odpowiednich danych dotyczących częstości występowania epizodów łagodnych hipoglikemii u pacjentów leczonych kanagliflozyną, założono, że częstość ta jest dwukrotnie wyższa niż u pacjentów leczonych MET + SU (w ramieniu CANA + MET + SU raportowano około dwukrotnie wyższy odsetek pacjentów z co najmniej jednym epizodem hipoglikemii niż w ramieniu MET + SU).
- W obliczeniach kosztów terapii schematów z zastosowaniem mieszanek insulinowych zastosowano średnie koszty leków bez uwzględniania podziału na mieszanki insuliny ludzkiej i mieszanki analogów insuliny. Założenie to może się wiązać z nieznacznym niedoszacowaniem kosztów insulinoterapii – w większości badań uwzględnionych w analizie pacjenci stosowali mieszanki analogów insuliny (droższe niż preparaty klasyczne). Wpływ przyjętego uproszczenia



wyduje się być niewielki i dotyczy w podobnym zakresie wszystkich schematów w populacji trójkowej.

- Ze względu na brak jednoznacznych danych o cenach leków z grupy DPP-4 spowodowany brakiem refundacji tych preparatów, koszty terapii DPP-4 zostały określone na podstawie projektu rozporządzenia Ministerstwa Zdrowia z dnia 8 grudnia 2011 roku.
- Schematy leczenia poszczególnych powikłań cukrzycy oraz prowadzenia profilaktyki chorób układu krążenia określono częściowo arbitralnie jako, że nie dla wszystkich parametrów charakteryzujących terapię poszczególnych stanów zdrowia możliwe było szczegółowe określenie rzeczywistej praktyki postępowania w warunkach polskich. W rzeczywistości schematy leczenia mogą w związku z powyższym w mniejszym lub większym stopniu odbiegać od schematów określonych dla celów analizy kosztów powikłań. Szczególnie utrudnione było określenie rzeczywistych zasad postępowania terapeutycznego w neuropatii cukrzycowej, stopie cukrzycowej oraz owrzodzeniach ze względu na zindywidualizowanie praktyki klinicznej dla tych powikłań oraz ich częstego współwystępowania. Ograniczenia związane z określeniem postępowania terapeutycznego mają wpływ na niepewność oszacowań kosztów leczenia powikłań i profilaktyki chorób układu krążenia. Aspekt ten jest istotnym ograniczeniem niniejszej analizy, jednak ze względu na relatywnie niewielkie różnice w zakresie kosztów powikłań dla poszczególnych schematów terapii, wpływ niepewności parametrów kosztowych na wyniki analizy jest niewielki.
- Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, za wyjątkiem hipoglikemii (brak różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami lub relatywnie niskie koszty leczenia działań niepożądanych)."

#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 52. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Pełna charakterystyka populacji znajduje się w wykorzystanym w niniejszej analizie modelu (CORE Diabetes Model).
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/?	Analizę przeprowadzono w oparciu o dane dla populacji szerszej niż populacja wnioskowana (ogólna populacja T2DM). Również wskaźnik BMI w modelowanej populacji jest niższy niż ten zakładany we wniosku refundacyjnym (w zależności od porównania wskaźnik BMI mieści się między 29,9 a 32,6; wniosek refundacyjny uwzględnia pacjentów z BMI $\geq 35$ ). Dodatkowo należy zauważyć, że wyniki kliniczne na podstawie, których przeprowadzono modelowanie odnoszą się do pacjentów z poziomem HbA1c, w zależności od porównania, od 6,9 do 7,3% natomiast wniosek refundacyjny odnosi się do pacjentów z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ . Z powyższego wynika, że wnioskowanie na podstawie niniejszej analizy ekonomicznej jest obarczone niepewnością, jednak z powodu braku danych dla populacji docelowej nie jest możliwe oszacowanie pewnych wyników dla populacji wnioskowanej.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Pominięto przeprowadzenie analizy z perspektywy społecznej, jednak ze względu na brak wiarygodnych danych związanych z utratą produktywności oraz zaawansowanym wiekiem chorych nie jest to znacznym ograniczeniem.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Dla wszystkich porównań wykonano porównanie bezpośrednie, jedynie w przypadku porównania ocenianej interwencji z terapią NPH+SU+MET oparto się na wynikach porównania pośredniego. Dodatkowo skuteczność terapii NPH+SU+MET przyjęto na takim samym poziomie co skuteczność terapii SU+MET+insulina glargine, jest to założenie konserwatywne.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Nie stwierdzono.

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTM przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Nie odnaleziono błędów w danych wejściowych modelu wnioskodawcy.

Ze względu na właściwości użytego modelu nie oceniano struktury obliczeniowej i sposobu działania modelu, można jednak założyć, że w tej materii zastosowany model nie ma błędów.

Oceniono również model stworzony przez autorów AE wnioskodawcy wykorzystywany do oszacowania cen progowych. W modelu tym nie odnotowano błędów strukturalnych a dane wejściowe zgadzały się z danymi deklarowanymi w opisie niniejszej analizy.

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

#### Wyniki analizy wnioskodawcy dla terapii dwulekowej

#### CANA+MET vs SU+MET

Tabela 53. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania CANA+MET vs SU+MET, analiza podstawowa

Efekty zdrowotne	CANA+MET	SU+MET
<b>CANA 100</b>		
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	6,665	6,553
<b>CANA 300</b>		
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	6,725	6,585

Tabela 54. Zestawienie kosztów dla porównania CANA+MET vs SU+MET, analiza podstawowa

Kategoria kosztów	CANA+MET [PLN]	SU+MET [PLN]
<b>CANA 100</b>		
<b>Perspektywa NFZ</b>		
Koszty leków	11 302	7 854
Pozostałe koszty	27 956	28 220
<b>Koszty łączne</b>	<b>39 258</b>	<b>36 074</b>
<b>Perspektywa NFZ+pacjent</b>		
Koszty leków	21 647	11 785
Pozostałe koszty	30 167	30 425
<b>Koszty łączne</b>	<b>51 814</b>	<b>42 210</b>
<b>CANA 300</b>		
<b>Perspektywa NFZ</b>		
Koszty leków	18 558	7 895
Pozostałe koszty	27 550	27 978
<b>Koszty łączne</b>	<b>46 108</b>	<b>35 873</b>
<b>Perspektywa NFZ+pacjent</b>		
Koszty leków	26 744	11 844
Pozostałe koszty	29 766	30 184
<b>Koszty łączne</b>	<b>56 510</b>	<b>42 028</b>

Tabela 55. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla porównania CANA+MET vs SU+MET, analiza podstawowa

Porównanie	ICUR [PLN/QALY]
<b>Perspektywa NFZ</b>	
CANA 100+MET vs SU+MET	28 454
CANA 300+MET vs SU+MET	73 102
<b>Perspektywa NFZ+pacjent</b>	
CANA 100+MET vs SU+MET	85 222
CANA 300+MET vs SU+MET	103 430

Wartość współczynnika ICUR dla porównania CANA 100+MET vs SU+MET oszacowana w analizie podstawowej, z perspektywy NFZ wynosi **28 454 PLN/QALY**, natomiast dla porównania CANA 300+MET vs SU+MET ICUR wynosi **73 102 PLN/QALY**. Z perspektywy poszerzonej (NFZ+pacjent) współczynnik ICUR wynosi dla porównania CANA 100+MET vs SU+MET **85 222 PLN/QALY**, natomiast dla porównania CANA 300+MET vs SU+MET ICUR wynosi **103 430 PLN/QALY**.

#### CANA+MET vs DPP-4+MET

Tabela 56. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania CANA+MET vs DPP-4+MET, analiza podstawowa

Efekty zdrowotne	CANA+MET	DPP-4+MET
<b>CANA 100</b>		
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	6,667	6,607
<b>CANA 300</b>		
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	6,726	6,634

Tabela 57. Zestawienie kosztów dla porównania CANA+MET vs DPP-4+MET, analiza podstawowa

Kategoria kosztów	CANA+MET [PLN]	DPP-4+MET [PLN]
<b>CANA 100</b>		
<b>Perspektywa NFZ</b>		
Koszty leków	11 302	13 899
Pozostałe koszty	27 956	28 170
<b>Koszty łączne</b>	<b>39 258</b>	<b>42 069</b>
<b>Perspektywa NFZ+pacjent</b>		
Koszty leków	21 647	20 797
Pozostałe koszty	30 167	30 379
<b>Koszty łączne</b>	<b>51 814</b>	<b>51 176</b>
<b>CANA 300</b>		
<b>Perspektywa NFZ</b>		
Koszty leków	18 557	13 905
Pozostałe koszty	27 534	28 023
<b>Koszty łączne</b>	<b>46 091</b>	<b>41 928</b>
<b>Perspektywa NFZ+pacjent</b>		
Koszty leków	26 743	20 805
Pozostałe koszty	29 750	30 232
<b>Koszty łączne</b>	<b>56 493</b>	<b>51 037</b>

**Tabela 58. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla porównania CANA+MET vs DPP-4+MET, analiza podstawowa**

Porównanie	ICUR [PLN/QALY]
<b>Perspektywa NFZ</b>	
<b>CANA 100+MET vs DPP-4+MET</b>	<b>CANA 100 dominuje</b>
<b>CANA 300+MET vs DPP-4+MET</b>	<b>10 617</b>
<b>Perspektywa NFZ+pacjent</b>	
<b>CANA 100+MET vs DPP-4+MET</b>	<b>58 981</b>
<b>CANA 300+MET vs DPP-4+MET</b>	<b>45 008</b>

Z perspektywy **NFZ CANA 100+MET dominuje nad DPP-4+MET**. Wartość współczynnika ICUR dla porównania CANA 300+MET vs DPP-4+MET oszacowana w analizie podstawowej, **z perspektywy NFZ wynosi 10 617 PLN/QALY**. Z perspektywy poszerzonej (**NFZ+pacjent**) współczynnik ICUR wynosi dla porównania CANA 100+MET vs DPP-4+MET **58 981 PLN/QALY**, natomiast dla porównania CANA 300+MET vs DPP-4+MET ICUR wynosi **45 008 PLN/QALY**.

**Wyniki analizy wnioskodawcy dla terapii trójkowej**

**CANA+MET+SU vs NPH+MET+SU**

**Tabela 59. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania CANA+MET+SU vs NPH+MET+SU, analiza podstawowa**

Efekty zdrowotne	CANA+MET+SU	NPH+MET+SU
<b>CANA 100</b>		
<b>Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)</b>	6,189	6,104
<b>CANA 300</b>		
<b>Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)</b>	6,310	6,204

**Tabela 60. Zestawienie kosztów dla porównania CANA+MET+SU vs NPH+MET+SU, analiza podstawowa**

Kategoria kosztów	CANA+MET+SU [PLN]	NPH+MET+SU [PLN]
<b>CANA 100</b>		
<b>Perspektywa NFZ</b>		
Koszty leków	11 515	11 014
Pozostałe koszty	28 236	28 359
<b>Koszty łączne</b>	<b>39 751</b>	<b>39 373</b>
<b>Perspektywa NFZ+pacjent</b>		
Koszty leków	22 619	15 859
Pozostałe koszty	30 398	30 518
<b>Koszty łączne</b>	<b>53 017</b>	<b>46 377</b>
<b>CANA 300</b>		
<b>Perspektywa NFZ</b>		
Koszty leków	18 779	11 070
Pozostałe koszty	27 543	27 953
<b>Koszty łączne</b>	<b>46 322</b>	<b>39 023</b>
<b>Perspektywa NFZ+pacjent</b>		
Koszty leków	27 752	15 941
Pozostałe koszty	29 709	30 116
<b>Koszty łączne</b>	<b>57 461</b>	<b>46 057</b>

**Tabela 61. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla porównania CANA+MET+SU vs NPH+MET+SU, analiza podstawowa**

Porównanie	ICUR [PLN/QALY]
<b>Perspektywa NFZ</b>	
CANA 100+MET+SU vs NPH+MET+SU	4 477
CANA 300+MET+SU vs NPH+MET+SU	69 081
<b>Perspektywa NFZ+pacjent</b>	
CANA 100+MET+SU vs NPH+MET+SU	78 590
CANA 300+MET+SU vs NPH+MET+SU	107 930

Wartość współczynnika ICUR dla porównania CANA 100+MET+SU vs NPH+MET+SU oszacowana w analizie podstawowej, z **perspektywy NFZ** wynosi **4 477 PLN/QALY**, natomiast dla porównania CANA 300+MET+SU vs NPH+MET+SU ICUR wynosi **69 081 PLN/QALY**. Z perspektywy poszerzonej (**NFZ+pacjent**) współczynnik ICUR wynosi dla porównania CANA 100+MET+SU vs NPH+MET+SU **78 590 PLN/QALY**, natomiast dla porównania CANA 300+MET+SU vs NPH+MET+SU ICUR wynosi **107 930 PLN/QALY**.

### CANA+MET+SU vs DPP-4+MET+SU

**Tabela 62. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania CANA+MET+SU vs DPP-4+MET+SU, analiza podstawowa**

Efekty zdrowotne	CANA+MET+SU	DPP-4+MET+SU
<b>CANA 300</b>		
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	6,310	6,230

**Tabela 63. Zestawienie kosztów dla porównania CANA+MET+SU vs DPP-4+MET+SU, analiza podstawowa**

Kategoria kosztów	CANA+MET+SU [PLN]	DPP-4+MET+SU [PLN]
<b>CANA 300</b>		
<b>Perspektywa NFZ</b>		
Koszty leków	18 779	14 164
Pozostałe koszty	27 543	27 913
<b>Koszty łączne</b>	<b>46 322</b>	<b>42 077</b>
<b>Perspektywa NFZ+pacjent</b>		
Koszty leków	27 752	21 862
Pozostałe koszty	29 709	30 079
<b>Koszty łączne</b>	<b>57 461</b>	<b>51 941</b>



**Tabela 64. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla porównania CANA+MET+SU vs DPP-4+MET+SU, analiza podstawowa**

Porównanie	ICUR [PLN/QALY]
<b>Perspektywa NFZ</b>	
<b>CANA 300+MET+SU vs DPP-4+MET+SU</b>	<b>54 348</b>
<b>Perspektywa NFZ+pacjent</b>	
<b>CANA 300+MET+SU vs DPP-4+MET+SU</b>	<b>69 375</b>

Wartość współczynnika ICUR dla porównania CANA 300+MET+SU vs DPP-4+MET+SU oszacowana w analizie podstawowej, z **perspektywy NFZ** wynosi **54 348 PLN/QALY**, natomiast dla z perspektywy poszerzonej (**NFZ+pacjent**) współczynnik ICUR wynosi **69 375 PLN/QALY**.

#### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Invokana wynosi:

##### - CANA+MET vs SU+MET:

– **Invokana 100**: z perspektywy NFZ cena progowa nie istnieje z powodu ograniczenia odpłatności limitem finansowania, natomiast z perspektywy poszerzonej **222,65 PLN**.

– **Invokana 300**: z perspektywy NFZ **386,72 PLN**, natomiast z perspektywy poszerzonej **274,13 PLN**.

##### - CANA+MET vs DPP-4+MET:

– **Invokana 100**: z perspektywy NFZ cena progowa nie istnieje z powodu ograniczenia odpłatności limitem finansowania, natomiast z perspektywy poszerzonej **278,95 PLN**.

– **Invokana 300**: z perspektywy NFZ **405,94 PLN**, natomiast z perspektywy poszerzonej **338,41 PLN**.

##### - CANA+MET+SU vs NPH+MET+SU:

– **Invokana 100**: z perspektywy NFZ cena progowa nie istnieje z powodu ograniczenia odpłatności limitem finansowania, natomiast z perspektywy poszerzonej **221,07 PLN**.

– **Invokana 300**: z perspektywy NFZ **365,23 PLN**, natomiast z perspektywy poszerzonej **261,30 PLN**.

##### - CANA 300+MET+SU vs DPP-4+MET+SU:

– **Invokana 300**: z perspektywy NFZ **368,87 PLN**, natomiast z perspektywy poszerzonej **312,70 PLN**.

Cena zaproponowana przez wnioskodawcę: Invokana 100 –                     , Invokana 300 –                     .

#### 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Wyniki poszczególnych symulacji umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo na wykresie zaznaczono prostą obrazującą próg opłacalności (111 381 PLN za QALYG) oraz wartość z analizy podstawowej.

##### Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla terapii dwulekowej

##### CANA+MET vs SU+MET

##### Perspektywa NFZ:

Dla porównania **CANA 100 + MET vs SU + MET** 57% wyników symulacji znajduje się poniżej proggu opłacalności. Ponadto 42% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia CANA 100 + MET jest droższa i bardziej skuteczna od terapii SU + MET.

Dla porównania **CANA 300 + MET vs SU + MET** 53% wyników symulacji znajduje się poniżej proggu opłacalności. Ponadto 58% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia CANA 300 + MET jest droższa i bardziej skuteczna od terapii SU + MET.

Dla progu opłacalności na poziomie 111 381 PLN prawdopodobieństwo opłacalności terapii CANA + MET względem SU + MET z perspektywy płatnika publicznego wynosi:

- dla CANA 100: 57%;
- dla CANA 300: 53%.

#### Wykres 1. Wyniki PSA – CANA 100 + MET vs SU + MET – perspektywa płatnika publicznego



#### Wykres 2. Wyniki PSA – CANA 300 + MET vs SU + MET – perspektywa płatnika publicznego



#### Perspektywa poszerzona:

Dla porównania **CANA 100 + MET vs SU + MET** 54% wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. Ponadto 57% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia CANA 100 + MET jest droższa i bardziej skuteczna od terapii SU + MET.

Dla porównania **CANA 300 + MET vs SU + MET** 51% wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. Ponadto 58% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia CANA 300 + MET jest droższa i bardziej skuteczna od terapii SU + MET.

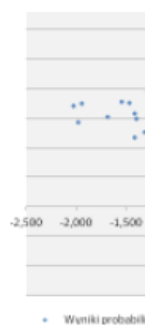
Dla progu opłacalności na poziomie 111 381 PLN prawdopodobieństwo opłacalności terapii CANA + MET względem SU + MET z perspektywy poszerzonej wynosi:

- dla CANA 100: 54%;
- dla CANA 300: 51%.

#### Wykres 3. Wyniki PSA – CANA 100 + MET vs SU + MET – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów



**Wykres 4. Wyniki PSA – CANA 300 + MET vs SU + MET – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów**



**CANA+MET vs DPP-4+MET**

**Perspektywa NFZ:**

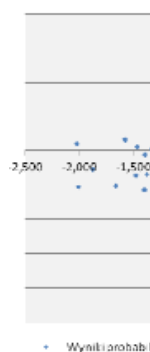
Dla porównania **CANA 100 + MET vs DPP-4 + MET** 56% wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. Ponadto 41% wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia CANA 100 + MET jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii DPP-4 + MET.

Dla porównania **CANA 300 + MET vs DPP-4 + MET** 53% wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. Ponadto 45% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia CANA 300 + MET jest droższa i bardziej skuteczna od terapii DPP-4 + MET.

Dla progu opłacalności na poziomie 111 381 PLN prawdopodobieństwo opłacalności terapii CANA + MET względem DPP-4 + MET z perspektywy płatnika publicznego wynosi:

- dla CANA 100: 56%;
- dla CANA 300: 53%.

**Wykres 5. Wyniki PSA – CANA 100 + MET vs DPP-4 + MET – perspektywa płatnika publicznego**



**Wykres 6. Wyniki PSA – CANA 300 + MET vs DPP-4 + MET – perspektywa płatnika publicznego**



**Perspektywa poszerzona:**

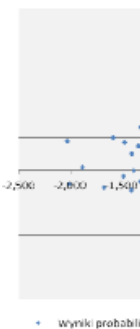
Dla porównania **CANA 100 + MET vs DPP-4 + MET** 54% wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. Ponadto 28% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia CANA 100 + MET jest droższa i bardziej skuteczna od terapii DPP-4 + MET.

Dla porównania **CANA 300 + MET vs DPP-4 + MET** 52% wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. Ponadto 48% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia CANA 300 + MET jest droższa i bardziej skuteczna od terapii DPP-4 + MET.

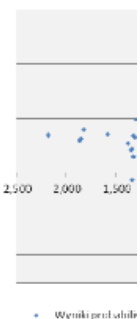
Dla progu opłacalności na poziomie 111 381 PLN prawdopodobieństwo opłacalności terapii CANA + MET względem DPP-4 + MET z perspektywy płatnika publicznego wynosi:

- dla CANA 100: 54%;
- dla CANA 300: 52%.

**Wykres 7. Wyniki PSA – CANA 100 + MET vs DPP-4 + MET – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów**



**Wykres 8. Wyniki PSA – CANA 300 + MET vs DPP-4 + MET – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów**



### Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla terapii trójlekowej

#### CANA+MET+SU vs NPH+MET+SU

##### Perspektywa NFZ:

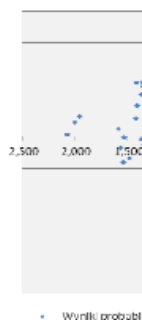
Dla porównania **CANA 100 + MET + SU vs NPH + MET + SU** 54% wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. Ponadto 27% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia CANA 100 + MET + SU jest droższa i bardziej skuteczna od terapii NPH + MET + SU.

Dla porównania **CANA 300 + MET + SU vs NPH + MET + SU** 52% wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. Także 52% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia CANA 300 + MET + SU jest droższa i bardziej skuteczna od terapii NPH + MET + SU.

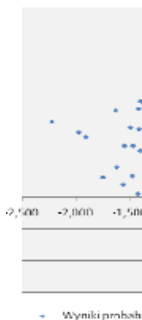
Dla progu opłacalności na poziomie 111 381 PLN prawdopodobieństwo opłacalności terapii CANA + MET + SU względem NPH + MET + SU z perspektywy płatnika publicznego wynosi:

- dla CANA 100: 54%;
- dla CANA 300: 52%.

#### Wykres 9. Wyniki PSA – CANA 100 + MET + SU vs NPH + MET + SU – perspektywa płatnika publicznego



#### Wykres 10. Wyniki PSA – CANA 300 + MET + SU vs NPH + MET + SU – perspektywa płatnika publicznego



##### Perspektywa poszerzona:

Dla porównania **CANA 100 + MET + SU vs NPH + MET + SU** 52% wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. Ponadto 49% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia CANA 100 + MET + SU jest droższa i bardziej skuteczna od terapii NPH + MET + SU.

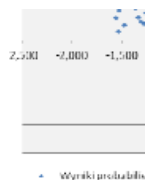
Dla porównania **CANA 300 + MET + SU vs NPH + MET + SU** 50% wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. Ponadto 55% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia CANA 300 + MET + SU jest droższa i bardziej skuteczna od terapii NPH + MET + SU.

Dla progu opłacalności na poziomie 111 381 PLN prawdopodobieństwo opłacalności terapii CANA + MET + SU względem NPH + MET + SU z perspektywy płatnika publicznego wynosi:

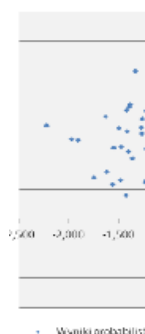
- dla CANA 100: 52%;
- dla CANA 300: 50%.

w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

**Wykres 11. Wyniki PSA – CANA 100 + MET + SU vs NPH + MET + SU – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów**



**Wykres 12. Wyniki PSA – CANA 300 + MET + SU vs NPH + MET + SU – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów**



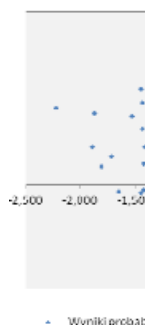
**CANA+MET+SU vs DPP-4+MET+SU**

**Perspektywa NFZ:**

Dla porównania **CANA 300 + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU** 52% wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. Ponadto 42% wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia CANA 300 + MET + SU jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii DPP-4 + MET + SU.

Dla progu opłacalności na poziomie 111 381 PLN prawdopodobieństwo opłacalności terapii CANA 300 + MET + SU z perspektywy płatnika publicznego wynosi 52%.

**Wykres 13. Wyniki PSA – CANA 300 + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU – perspektywa płatnika publicznego**



**Perspektywa poszerzona:**

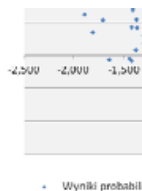
Dla porównania **CANA 300 + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU** 51% wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. Ponadto 47% wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia CANA 300 + MET + SU jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii DPP-4 + MET + SU.

Dla progu opłacalności na poziomie 111 381 PLN prawdopodobieństwo opłacalności terapii CANA 300 + MET + SU z perspektywy płatnika publicznego wynosi 51%.



w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

#### Wykres 14. Wyniki PSA – CANA 300 + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów



#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania kanagliflozyny (CANA) w terapii skojarzonej z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (OAD) u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM) z otyłością klasy II/III wg WHO ( $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ) oraz z  $HbA1c \geq 8\%$  po niepowodzeniu wcześniejszej terapii metforminą (MET) lub leczenia skojarzonego metforminą z pochodnymi sulfonilomocznika (MET + SU).

Analizę przeprowadzono w oparciu o dane dla populacji szerszej niż populacja wnioskowana (ogólna populacja T2DM). Również wskaźnik BMI w modelowanej populacji jest niższy niż ten zakładany we wniosku refundacyjnym (w zależności od porównania wskaźnik BMI mieści się między 29,9 a 32,6; wniosek refundacyjny uwzględnia pacjentów z  $BMI \geq 35$ ). Dodatkowo należy zauważyć, że wyniki kliniczne na podstawie których przeprowadzono modelowanie odnoszą się do pacjentów z poziomem  $HbA1c$ , w zależności od porównania, od 6,9 do 7,3%, natomiast wniosek refundacyjny odnosi się do pacjentów z poziomem  $HbA1c \geq 8\%$ . Z powyższego wynika, że wnioskowanie na podstawie niniejszej analizy ekonomicznej jest obciążone niepewnością, jednak z powodu braku danych dla populacji docelowej nie jest możliwe oszacowanie pewnych wyników dla populacji wnioskowanej.

Na podstawie analizy klinicznej stwierdzono różnice w efektywności porównywanych schematów leczenia dlatego zastosowaną techniką analityczną była analiza kosztów użyteczności (CUA). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz poszerzonej (NFZ+pacjent) w dożywotnym horyzoncie czasowym. Przyjęto stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Ocenianą interwencją był produkt leczniczy Invokana (kanagliflozyna) w dwóch dawkach – 100 i 300 mg – stosowany w ramach terapii dwu- lub trójlekowej. W ramach analizy przeprowadzono następujące porównania:

- CANA 100 + MET vs SU + MET;
- CANA 300 + MET vs SU + MET;
- CANA 100 + MET vs DPP-4 + MET;
- CANA 300 + MET vs DPP-4 + MET.
- CANA 100 + MET + SU vs NPH + MET + SU;
- CANA 300 + MET + SU vs NPH + MET + SU;
- CANA 300 + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU.

Dla wszystkich porównań wykonano porównanie bezpośrednie, jedynie w przypadku porównania ocenianej interwencji z terapią NPH+SU+MET oparto się na wynikach porównania pośredniego. Dodatkowo skuteczność terapii NPH+SU+MET przyjęto na takim samym poziomie co skuteczność terapii SU+MET+insulina glargine, co jest założeniem konserwatywnym.

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty insulinoterapii i doustnych leków przeciwcukrzycowych;
- koszty powikłań.

w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Nie uwzględniono kosztów działań niepożądanych (różnice istotne statystycznie: zakażenie dróg moczowych, zakażenie grzybicze pochwy i sromu, grzybica narządów płciowych mężczyzn), gdyż uznano je za pomijalne oraz zaimplementowany model nie daje możliwości uwzględnienia tych kosztów. Nie uwzględniono również bezpośrednich kosztów niemedycznych i kosztów pośrednich.

Przyjęto założenie, że kanagliflozyna utworzy nową grupę limitową, w której podstawę limitu będzie wyznaczał preparat Invokana 300. Oceniane produkty lecznicze mają być dostępne w aptece na receptę z 30% odpłatnością pacjenta.

Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem aplikacji CORE Diabetes Model. Model ten jest narzędziem powszechnie wykorzystywanym w analizach ekonomicznych interwencji stosowanych w cukrzycy. Pierwszą wersję modelu udostępniono w 2004 r., od tego czasu model jest systematycznie rozwijany i aktualizowany w miarę pojawiania się nowych dowodów naukowych.

W celu oszacowania stabilności wyników przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano wpływ założeń dotyczących m.in. wieku pacjentów, czasu trwania choroby, poziomu początkowego oraz zmiany poziomu HbA1c, SBP, cholesterolu, prawdopodobieństwa przejścia do określonych stanów modelu, kosztów tych stanów oraz wartości i zmiany użyteczności poszczególnych stanów modelu.

Analiza kliniczna zawiera badania randomizowane dowodzące wyższości leku nad alternatywnymi technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, a więc okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie zachodzą.

#### **Wyniki:**

Wartość współczynnika ICUR dla porównania CANA 100+MET vs SU+MET oszacowana w analizie podstawowej, z perspektywy NFZ wynosi 28 454 PLN/QALY, natomiast dla porównania CANA 300+MET vs SU+MET ICUR wynosi 73 102 PLN/QALY. Z perspektywy poszerzonej (NFZ+pacjent) współczynnik ICUR wynosi dla porównania CANA 100+MET vs SU+MET 85 222 PLN/QALY, natomiast dla porównania CANA 300+MET vs SU+MET ICUR wynosi 103 430 PLN/QALY.

Z perspektywy NFZ CANA 100+MET dominuje nad DPP-4+MET. Wartość współczynnika ICUR dla porównania CANA 300+MET vs DPP-4+MET oszacowana w analizie podstawowej, z perspektywy NFZ wynosi 10 617 PLN/QALY. Z perspektywy poszerzonej (NFZ+pacjent) współczynnik ICUR wynosi dla porównania CANA 100+MET vs DPP-4+MET 58 981 PLN/QALY, natomiast dla porównania CANA 300+MET vs DPP-4+MET ICUR wynosi 45 008 PLN/QALY.

Wartość współczynnika ICUR dla porównania CANA 100+MET+SU vs NPH+MET+SU oszacowana w analizie podstawowej, z perspektywy NFZ wynosi 4 477 PLN/QALY, natomiast dla porównania CANA 300+MET+SU vs NPH+MET+SU ICUR wynosi 69 081 PLN/QALY. Z perspektywy poszerzonej (NFZ+pacjent) współczynnik ICUR wynosi dla porównania CANA 100+MET+SU vs NPH+MET+SU 78 590 PLN/QALY, natomiast dla porównania CANA 300+MET+SU vs NPH+MET+SU ICUR wynosi 107 930 PLN/QALY.

Wartość współczynnika ICUR dla porównania CANA 300+MET+SU vs DPP-4+MET+SU oszacowana w analizie podstawowej, z perspektywy NFZ wynosi 54 348 PLN/QALY, natomiast dla z perspektywy poszerzonej (NFZ+pacjent) współczynnik ICUR wynosi 69 375 PLN/QALY.

#### **Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości:**

##### **CANA+MET vs SU+MET**

Dla porównania **CANA 100 + MET vs SU + MET** 57% wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. Ponadto 42% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia CANA 100 + MET jest droższa i bardziej skuteczna od terapii SU + MET.

Dla porównania **CANA 300 + MET vs SU + MET** 53% wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. Ponadto 58% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia CANA 300 + MET jest droższa i bardziej skuteczna od terapii SU + MET.

Dla progu opłacalności na poziomie 111 381 PLN prawdopodobieństwo opłacalności terapii CANA + MET względem SU + MET z perspektywy płatnika publicznego wynosi:

- dla CANA 100: 57%;
- dla CANA 300: 53%.

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

### **Perspektywa poszerzona:**

Dla porównania **CANA 100 + MET vs SU + MET** 54% wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. Ponadto 57% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia CANA 100 + MET jest droższa i bardziej skuteczna od terapii SU + MET.

Dla porównania **CANA 300 + MET vs SU + MET** 51% wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. Ponadto 58% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia CANA 300 + MET jest droższa i bardziej skuteczna od terapii SU + MET.

Dla progu opłacalności na poziomie 111 381 PLN prawdopodobieństwo opłacalności terapii CANA + MET względem SU + MET z perspektywy poszerzonej wynosi:

- dla CANA 100: 54%;
- dla CANA 300: 51%.

### **CANA+MET vs DPP-4+MET**

#### **Perspektywa NFZ:**

Dla porównania **CANA 100 + MET vs DPP-4 + MET** 56% wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. Ponadto 41% wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia CANA 100 + MET jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii DPP-4 + MET.

Dla porównania **CANA 300 + MET vs DPP-4 + MET** 53% wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. Ponadto 45% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia CANA 300 + MET jest droższa i bardziej skuteczna od terapii DPP-4 + MET.

Dla progu opłacalności na poziomie 111 381 PLN prawdopodobieństwo opłacalności terapii CANA + MET względem DPP-4 + MET z perspektywy płatnika publicznego wynosi:

- dla CANA 100: 56%;
- dla CANA 300: 53%.

#### **Perspektywa poszerzona:**

Dla porównania **CANA 100 + MET vs DPP-4 + MET** 54% wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. Ponadto 28% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia CANA 100 + MET jest droższa i bardziej skuteczna od terapii DPP-4 + MET.

Dla porównania **CANA 300 + MET vs DPP-4 + MET** 52% wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. Ponadto 48% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia CANA 300 + MET jest droższa i bardziej skuteczna od terapii DPP-4 + MET.

Dla progu opłacalności na poziomie 111 381 PLN prawdopodobieństwo opłacalności terapii CANA + MET względem DPP-4 + MET z perspektywy płatnika publicznego wynosi:

- dla CANA 100: 54%;
- dla CANA 300: 52%.

### **CANA+MET+SU vs NPH+MET+SU**

#### **Perspektywa NFZ:**

Dla porównania **CANA 100 + MET + SU vs NPH + MET + SU** 54% wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. Ponadto 27% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia CANA 100 + MET + SU jest droższa i bardziej skuteczna od terapii NPH + MET + SU.

Dla porównania **CANA 300 + MET + SU vs NPH + MET + SU** 52% wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. Także 52% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia CANA 300 + MET + SU jest droższa i bardziej skuteczna od terapii NPH + MET + SU.

w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Dla progu opłacalności na poziomie 111 381 PLN prawdopodobieństwo opłacalności terapii CANA + MET + SU względem NPH + MET + SU z perspektywy płatnika publicznego wynosi:

- dla CANA 100: 54%;
- dla CANA 300: 52%.

#### **Perspektywa poszerzona:**

Dla porównania **CANA 100 + MET + SU vs NPH + MET + SU** 52% wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. Ponadto 49% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia CANA 100 + MET + SU jest droższa i bardziej skuteczna od terapii NPH + MET + SU.

Dla porównania **CANA 300 + MET + SU vs NPH + MET + SU** 50% wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. Ponadto 55% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia CANA 300 + MET + SU jest droższa i bardziej skuteczna od terapii NPH + MET + SU.

Dla progu opłacalności na poziomie 111 381 PLN prawdopodobieństwo opłacalności terapii CANA + MET + SU względem NPH + MET + SU z perspektywy płatnika publicznego wynosi:

- dla CANA 100: 52%;
- dla CANA 300: 50%.

#### **CANA+MET+SU vs DPP-4+MET+SU**

##### **Perspektywa NFZ:**

Dla porównania **CANA 300 + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU** 52% wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. Ponadto 42% wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takimi prawdopodobieństwem terapia CANA 300 + MET + SU jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii DPP-4 + MET + SU.

Dla progu opłacalności na poziomie 111 381 PLN prawdopodobieństwo opłacalności terapii CANA 300 + MET + SU z perspektywy płatnika publicznego wynosi 52%.

##### **Perspektywa poszerzona:**

Dla porównania **CANA 300 + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU** 51% wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. Ponadto 47% wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takimi prawdopodobieństwem terapia CANA 300 + MET + SU jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii DPP-4 + MET + SU.

##### **Cena progowa:**

Dla progu opłacalności na poziomie 111 381 PLN prawdopodobieństwo opłacalności terapii CANA 300 + MET + SU z perspektywy płatnika publicznego wynosi 51%.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 11 381 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Invokana wynosi:

##### **- CANA+MET vs SU+MET:**

– **Invokana 100:** z perspektywy NFZ cena progowa nie istnieje z powodu ograniczenia odpłatności limitem finansowania, natomiast z perspektywy poszerzonej **222,65 PLN**.

– **Invokana 300:** z perspektywy NFZ **386,72 PLN**, natomiast z perspektywy poszerzonej **274,13 PLN**.

##### **- CANA+MET vs DPP-4+MET:**

– **Invokana 100:** z perspektywy NFZ cena progowa nie istnieje z powodu ograniczenia odpłatności limitem finansowania, natomiast z perspektywy poszerzonej **278,95 PLN**.

– **Invokana 300:** z perspektywy NFZ **405,94 PLN**, natomiast z perspektywy poszerzonej **338,41 PLN**.

##### **- CANA+MET+SU vs NPH+MET+SU:**

– **Invokana 100:** z perspektywy NFZ cena progowa nie istnieje z powodu ograniczenia odpłatności limitem finansowania, natomiast z perspektywy poszerzonej **221,07 PLN**.

– **Invokana 300:** z perspektywy NFZ **365,23 PLN**, natomiast z perspektywy poszerzonej **261,30 PLN**.

##### **- CANA 300+MET+SU vs DPP-4+MET+SU:**

– **Invokana 300**: z perspektywy NFZ **368,87 PLN**, natomiast z perspektywy poszerzonej **312,70 PLN**.

Cena zaproponowana przez wnioskodawcę: Invokana 100 – ██████████, Invokana 300 – ██████████.

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych jest oszacowanie przyszłych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktów leczniczych Invokana (kanagliflozyna) w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (ang. *Oral Antidiabetics*, OAD) w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 z otyłością klasy II/III wg WHO, tj. BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> oraz z HbA1c  $\geq 8\%$  po niepowodzeniu wcześniejszej terapii metforminą lub leczenia skojarzonego metforminą i pochodną sulfonylomocznika.

#### Populacja

Populacja docelowa określona we wniosku refundacyjnym jest węższa niż populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla kanagliflozyny, w którym uwzględniono możliwość stosowania leku u wszystkich dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii:

- w monoterapii, gdy sama dieta i ćwiczenia nie zapewniają właściwej kontroli glikemii u pacjentów, u których nie można zastosować metforminy z powodu braku tolerancji lub przeciwwskazań oraz
- w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi glikemię w tym insuliną, gdy leki te razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają właściwej kontroli glikemii.

We wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym przyjmuje się, że kanagliflozyna mogłaby być stosowana:

- w dwulekowej terapii doustnej:
  - w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>,
- w trójkowej terapii doustnej:
  - w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>.

W celu określenia liczebności populacji docelowej podzielono ją na dwie podgrupy: pacjentów, którzy w ciągu roku stosują terapię OAD i bezpośrednio spełniają kryteria refundacyjne (brak wyrównania glikemii, wysoki poziom HbA1c) oraz pacjentów, którzy po niepowodzeniu terapii OAD i spełnieniu kryteriów refundacyjnych w roku poprzednim, w danym roku rozpoczynają terapię insuliną i u których zamiast inicjalizacji leczenia insuliną można kontynuować terapię skojarzoną OAD. W pierwszej podgrupie w wariantcie podstawowym kanagliflozyna pełni niemal wyłącznie rolę terapii dodanej (zastępuje jedynie akarbozę u części pacjentów), w drugiej podgrupie stosowana jest zamiast insulinoterapii. Analizę przeprowadzono więc dla dwóch rozłącznych populacji pacjentów, którzy kwalifikować się mogą:

- do dwulekowej terapii MET + CANA (w scenariuszu istniejącym pacjenci Ci stosują MET w monoterapii lub w skojarzeniu z akarbozą);
- do trójkowej terapii MET + SU + CANA (w scenariuszu istniejącym pacjenci z tej grupy stosują MET + SU + ewentualnie akarbozę lub rozpoczynają insulinoterapię).

Liczbę pacjentów leczonych wyłącznie OAD wyznaczono jako różnicę liczby pacjentów leczonych ogółem i liczby pacjentów stosujących insulinoterapię w oparciu o dane NFZ (Niebieska Księga Cukrzycy) z pomniejszeniem o 10%, ponieważ liczba numerów pacjentów w bazie NFZ odpowiada liczbie indywidualnych numerów PESEL, co prowadzi do zawyżenia populacji, gdyż średnia liczba pacjentów leczonych w danym roku jest niższa niż liczba pacjentów, którzy w dowolnym momencie i przez dowolny czas korzystali ze świadczeń. Dane dotyczyły 2011 r. dlatego przeprowadzono prognozowanie z uwzględnieniem dynamiki wzrostu na podstawie wojewódzkich raportów o stanie zdrowia w zakresie liczby pacjentów z cukrzycą.

Podział populacji pomiędzy osoby stosujące poszczególne schematy OAD uzyskano z badania pilotażowego do polskiego rejestru osób z cukrzycą Witek 2012. Odsetek osób z niepowodzeniem terapii (HbA1c  $\geq 8\%$ ) oraz z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> uzyskano z badań epidemiologicznych przeprowadzonych na polskich pacjentach z cukrzycą typu 2 leczonych OAD (Guisasola 2008, Khunti 2012, Sieradzki 2003, Sieradzki 2008). Do analizy



w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

włączano wyłącznie pacjentów stosujących MET lub MET + SU, uwzględniając, że dodatkowo część pacjentów może przyjmować również akarbozę. Przeprowadzenie analizy alternatywną ścieżką – poprzez wyróżnienie w pierwszym kroku pacjentów z wysoką glikemią i otyłością, a następnie określenie wśród nich struktury przyjmowanych schematów leczenia – nie było możliwe, natomiast należy pamiętać, że potencjalnie wśród pacjentów z niewyrównaną glikemią i wysokim BMI mogą być stosowane inne leki niż w populacji ogólnej chorych na cukrzycę.

Liczebność pacjentów z drugiej podgrupy, tj. pacjentów, którzy w horyzoncie analizy rozpoczynają będą insulinoterapię i u których w miejsce leczenia insuliną można zastosować terapię skojarzoną z kanagliflozyną, oszacowano na podstawie liczebności populacji docelowej w roku poprzednim oraz wyników badania Shah 2005, w którym badano m. in. częstość inicjowania insulinoterapii w grupie pacjentów z niewyrównaną glikemią.

**Tabela 65. Prognoza liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia kanagliflozyną – wariant podstawowy analizy**

Podgrupa	Parametr oszacowania	2015	2016	Źródło
<b>Pacjenci z cukrzycą typu 2 stosujący wyłącznie OAD</b>	-	1 502 003	1 578 825	Niebieska Księga cukrzycy, wojewódzkie raporty o stanie zdrowia
<b>Pacjenci z niewyrównaną glikemią (HgA1c <math>\geq</math> 8%)</b>	34,60%	519 693	546 274	Sieradzki 2008
<b>Pacjenci z BMI <math>\geq</math> 35 kg/m<sup>2</sup></b>	21,20%	110 175	115 810	Guisasola 2008, Khunti 2012, Sieradzki 2003
<b>W tym: na terapii MET (A)</b>	27,16%	29 924	31 454	Witek 2012
<b>na terapii MET + SU (B)</b>	52,89%	58 272	61 252	
<b>Pacjenci spełniający powyższe w roku poprzedzającym, rozpoczynający insulinoterapię w roku bieżącym (C1)</b>	-	13 179	13 853	Shah 2005, dane o śmiertelności (dane GUS, dane o pacjentach z cukrzycą)
<b>Pacjenci kontynuujący insulinoterapię z grupy powyżej (C2)</b>	-	-	12 388	
<b>Populacja docelowa</b>				
<b>Populacja docelowa dla terapii dwulekowej MET + CANA (A)</b>	-	29 924	31 454	-
<b>Populacja docelowa dla terapii trójkowej MET + SU + CANA (B + C1 + C2)</b>	-	71 450	87 493	
<b>Łącznie: populacja docelowa</b>	-	<b>101 374</b>	<b>118 947</b>	

### Udziały w rynku

Rozpowszechnienie inhibitora SGLT-2 w scenariuszu nowym uzyskano na podstawie analizy rozpowszechnienia leków z grupy GLP-1 i DPP-4 (kanagliflozyna jest lekiem zarejestrowanym mniej niż rok temu, a dapagliflozyna – inny lek z grupy inhibitorów SGLT-2 - nie jest dostępna w państwach, dla których dostępne były dane sprzedażowe, dlatego w analizie punktem odniesienia była dynamika innych nowoczesnych leków przeciwcukrzycowych) od momentu rozpoczęcia finansowania w krajach o podobnym poziomie zamożności i zbliżonych kryteriach refundacji (Bułgaria, Czechy). W oparciu o dane z tych państw oszacowano, że w ogólnej sytuacji wprowadzenia na rynek nowoczesnego leku przeciwcukrzycowego na warunkach takich jak w państwach referencyjnych, rozpowszechnienie nowej terapii sięgać może średnio ok. 40% populacji docelowej w pierwszym roku refundacji i ok. 80% populacji docelowej w roku 2. Rozpowszechnienie to przeskalowano następnie niższą świadomością lekarzy w zakresie terapii inhibitorami SGLT-2 niż lekami DPP-4 i GLP-1, wyższym poziomem odpłatności za leki w Polsce oraz węższym wskazaniem refundacyjnym (brak możliwości stosowania w terapii skojarzonej z SU bez MET, ograniczenia związane z wymaganym poziomem BMI). Uznano też, że w grupie pacjentów, którzy w scenariuszu istniejącym kontynuują terapię OAD wystąpi mniejsza motywacja dla zastosowania terapii kanagliflozyną, a u



w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

pacjentów, którzy w scenariuszu istniejącym rozpoczynają terapię insuliną i którzy dzięki zastosowaniu nowego leku mogliby odsunąć w czasie inicjację insulinoterapii wystąpi większa motywacja do stosowania CANA. Uwzględniając powyższe, w analizie przyjęto, że oczekiwane rozpowszechnienie CANA to w pierwszych dwóch latach 17,5% i 24,5% w przypadku pacjentów, u których lek będzie stosowany jako uzupełnienie terapii OAD oraz 45,5% i 52,5% w przypadku pacjentów, którzy w sytuacji utrzymania aktualnego zakresu refundowanych leków rozpoczęliby insulinoterapię.

### **Perspektywa**

Płatnika publicznego oraz wspólna płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

### **Horyzont czasowy**

2-letni (2015-2016) - założono, że kanagliflozyna będzie finansowana przez NFZ począwszy od 1 stycznia 2015 r.

### **Kluczowe założenia**

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano następujące scenariusze:

- Scenariusz istniejący – zakłada, że oszacowana populacja chorych z analizowanym wskazaniem leczona jest w przypadku podgrupy I MET w monoterapii lub w skojarzeniu z akarbozą, a w przypadku podgrupy II MET + SU + ewentualnie akarbożą lub rozpoczyna terapię insuliną, w sytuacji niepodjęcia decyzji o refundacji kanagliflozyny ze środków publicznych;
- Scenariusz nowy – zakłada, że oszacowana populacja chorych z analizowanym wskazaniem w przypadku podjęcia decyzji o refundacji leków Invokana w przypadku pacjentów, którzy w scenariuszu istniejącym kontynuują terapię z zastosowaniem OAD pomimo braku wyrównania glikemii, zaczyna stosować kanagliflozynę jako terapię dodaną do głównej interwencji (MET lub terapii skojarzonej MET + SU), czyli wówczas technologia wnioskowana nie zastępuje żadnego z tych leków (uwzględniono jedynie zastępowanie akarbozy u części pacjentów, którzy w scenariuszu istniejącym stosują akarbozę w skojarzeniu z interwencjami głównymi i przyjęto zastępowanie proporcjonalne do udziału akarbozy stosowanej jako uzupełnienie terapii MET lub MET + SU), zaś w przypadku pacjentów, u których zastosowanie kanagliflozyny pozwoli na odroczenie insulinoterapii, kanagliflozyna zastępuje insulinę NPH.

Autorzy BIA wnioskodawcy przyjęli założenie, że produkty lecznicze Invokana będą dostępne w aptece na receptę, z poziomem odpłatności dla pacjenta – 30% i utworzą nową grupę limitową, w której produkt leczniczy Invokana w dawce 300 mg będzie wyznaczał podstawę limitu finansowania. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka.

### **Koszty**

W analizie uwzględniono koszty leków. Nie uwzględniono kosztów wizyt lekarskich, kosztów podania leków (igły), kosztów działań niepożądanych oraz kosztów powikłań cukrzycy, zakładając upraszczająco, że koszty te należą do kategorii kosztów nieróżniących. Zdaniem wnioskodawcy koszt terapii ewentualnych działań niepożądanych po terapii kanagliflozyną jest relatywnie niski i co najmniej równoważony kosztem powikłań, których można uniknąć w związku z wyrównaniem poziomu glikemii i obniżeniem masy ciała.

Koszty kanagliflozyny uzyskano od wnioskodawcy, koszty pozostałych substancji uwzględnionych w analizie uzyskano z wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 23 kwietnia 2014 r. na dzień 1 maja 2014 r.

Dawkowanie poszczególnych leków przyjęto jak w analizie ekonomicznej. Ze względu na profil pacjenta: pacjenci ze znaczną otyłością i wysokim poziomem HbA1c, którzy najbardziej skorzystają z terapii dawką 300 mg oraz ze względu na zróżnicowany poziom współpłacenia pacjenta: ok. 92,67 zł za miesięczną terapię preparatem Invokana w dawce 300 mg oraz 136,29 zł za miesięczną terapię lekiem w dawce 100 mg w analizie założono, że 70% pacjentów korzystać będzie z dawki 300 mg, a 30% z dawki 100 mg dziennie.<sup>1</sup>

### **Ograniczenia według wnioskodawcy**

Zgodnie z BIA wnioskodawcy:

<sup>1</sup> Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z ChPL dawka 300 mg może być stosowana u pacjentów tolerujących dawkę 100 mg kanagliflozyny, którzy mają eGFR  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub CrCl  $\geq$  60 ml/min i wymagają lepszej kontroli glikemii.

- „Oszacowania populacji oparte zostały o dane z opracowań, w których wykorzystana została baza NFZ. Dane uzyskane zostały tym samym nie bezpośrednio z bazy NFZ, w związku z czym nie było możliwe przeprowadzenie oceny ewentualnych niezgodności, aktualizacji danych (dostępne dane dotyczyły roku 2011) lub wygenerowanie wyników dokładnie zgodnych z określonymi wskazaniami. W obliczeniach przyjęto, że specyfika zbierania danych w bazie NFZ (indywidualne numery PESEL pacjentów, dla których w dowolnym momencie roku rozliczono dane świadczenie) prowadzi do zawyżania liczebności populacji i stopień tego przeszacowania oceniono na 10%. **W rzeczywistości, dynamika populacji może być inna niż założono, co oznaczać będzie przeszacowanie lub niedoszacowanie populacji docelowej.**
- W analizie przyjęto uproszczony algorytm przechodzenia na insulinoterapię, tj. założono, że pacjenci rozpoczynają leczenie insuliną tylko, jeśli uprzednio stosowali pochodną sulfonilomocznika lub terapię skojarzoną metforminą i pochodną sulfonilomocznika (każdorazowo z lub bez akarbozy). Przyjęto tym samym, że pacjenci stosujący wyłącznie metforminę (lub – w niewielkim odsetku – metforminę z akarbozą) nie będą przechodzić bezpośrednio na terapię insuliną. Założenie to jest zgodne z ogólnym algorytmem postępowania w terapii cukrzycy – w pierwszej kolejności u pacjentów po niepowodzeniu terapii metforminą wdrażana jest bowiem terapia skojarzona OAD. W rzeczywistości jednak, istnieje możliwość przejścia z metforminy bezpośrednio na insulinoterapię (w przypadku osób z przeciwwskazaniami do innych OAD lub z bardzo wysoką hiperglikemią).
- W obliczeniach na podstawie opracowania Shah 2005 przyjęto, że odsetek pacjentów rozpoczynających w ciągu roku insulinoterapię w przypadku wystąpienia niewyrównanej HbA1c  $\geq 8\%$  to 18,42% w populacji ogólnej. W jedynym odnalezionym polskim badaniu (Sieradzki 2008), w którym oceniono częstość rozpoczynania insulinoterapii w populacji pacjentów z niewyrównaną glikemią, odsetek ten był znacznie wyższy i wyniósł 66%. Wartość tego parametru poddana została krytycznej analizie w kontekście danych o liczbie pacjentów stosujących insulinę w Polsce i oceniono, że zastosowanie odsetka z polskiego opracowania prowadzi do niewiarygodnych wyników. Spośród wszystkich odnalezionych analiz, w badaniu Sieradzki 2008 obserwowano najwyższy odsetek modyfikacji terapii, w wielu analizowanych publikacjach nie przekraczał on kilku procent rocznie. Mimo to, **należy uwzględnić możliwość, że częstość rozpoczynania insulinoterapii w populacji pacjentów z niewyrównaną glikemią została w analizie niedoszacowana.** Element ten testowany był w analizie wrażliwości.
- Rozpowszechnienie kanagliflozyny prognozowano w oparciu o dane z rynków zagranicznych – analizie poddano zużycie leków DPP-4 i GLP-1 na tle zużycia metforminy. Bezpośrednio w obliczeniach wykorzystano szacowane rozpowszechnienie z Czech i Bułgarii, w których kryteria refundacji nowoczesnych leków przeciwcukrzycowych są zbliżone do kryteriów we wniosku refundacyjnym dla kanagliflozyny. Ocena rozpowszechnienia związana jest ze znaczną niepewnością, wynikającą z kilku elementów. Zużycie na rynkach zagranicznych wyrażone zostało w niepodzielnych dawkach poszczególnych preparatów, tj. tabletkach, wkładkach do wstrzykiwaczy itp., co wymusiło przyjęcie pewnych założeń dotyczących dobowego zużycia poszczególnych substancji czynnych. Tym samym, **szacowane rozpowszechnienie ma jedynie charakter poglądowy**, a rzeczywiste rozpowszechnienie nowoczesnych leków przeciwcukrzycowych na rynkach referencyjnych może obiegać od oszacowań.
- W analizie w wariacie podstawowym założono, że kanagliflozyna nie będzie wpływać na zużycie MET i SU – ani przez ograniczenie dawek tych leków, ani przez zastępowanie SU u pacjentów stosujących MET + SU w scenariuszu istniejącym, tj. że w każdej podgrupie pacjentów: tak pacjentów stosujących w scenariuszu podstawowym MET, jak i pacjentów stosujących w scenariuszu podstawowym MET + SU, kanagliflozyna będzie stanowić terapię dodaną oraz będzie zastępować ewentualną terapię akarbozą. Założono proporcjonalne zastępowanie akarbozy przez kanagliflozynę, rzeczywistości jednak osoby stosujące akarbozę w scenariuszu aktualnym mogą być bardziej skłonne do stosowania nowoczesnych leków (potencjalne niedoszacowanie oszczędności wynikających z zastępowania akarbozy).
- Przyjęto, że pacjenci z populacji docelowej stosują leki OAD w dawkach DDD. Założono ponadto, że wszyscy pacjenci, u których wdrażana jest insulinoterapia, stosują insulinę NPH – w dawce insulin bazalnych z badań klinicznych dla kanagliflozyny, zgodnie z analizą ekonomiczną. W rzeczywistości dawki leków stosowane przez pacjentów mogą się różnić od zakładanych. Należy przy tym zwrócić uwagę, że przyjęte upraszczające założenia dotyczące dawkowania są z dużym prawdopodobieństwem założeniami konserwatywnymi – pacjenci z populacji docelowej mają wysoką hiperglikemię i w tej populacji należy się spodziewać stosowania wysokich dawek leków przeciwcukrzycowych.
- Śmiertelność pacjentów określona została na podstawie danych o śmiertelności ogólnej z GUS (śmiertelność ogólna) przy założeniu, że struktura wieku pacjentów w populacji docelowej jest zbieżna ze strukturą wieku populacji stosującej OAD i korzystającej z testów paskowych do pomiaru

glikemii w publikacji Czeleko 2012 i przy założeniu dwukrotnie wyższej śmiertelności pacjentów z cukrzycą niż pacjentów z populacji ogólnej. W rzeczywistości, struktura wieku może odbiegać od założonej (w szczególności w populacji rozpoczynającej insulinoterapię), a skala podwyższonej śmiertelności w populacji z cukrzycą nie może być określona jednoznacznie. Ewentualny błąd oszacowań wynikający z niepewności dotyczącej prawdopodobieństwa zgonu w populacji docelowej, jest jednak prawdopodobnie niewielki i jego znaczenie dla wyników jest marginalne.

- W analizie przyjęto, że zastosowanie kanagliflozyny u części pacjentów stosujących OAD nie wpływa na wielkość populacji, w której kanagliflozyna stosowana może być zamiast insuliny w kolejnych latach (tj. fakt, że podgrupa pacjentów z OAD w roku 2015 będzie stosować dodatkowo kanagliflozynę, nie zmniejsza liczby pacjentów, u których alternatywą jest insulinoterapia/OAD + kanagliflozyna w roku 2016). W rzeczywistości, prawdopodobna poprawa kontroli choroby u pacjentów, u których zastosowana zostanie nowa terapia, zmieni relację pomiędzy grupami opisanymi przez alternatywy „konwencjonalne OAD/OAD + kanagliflozyna” oraz „insulinoterapia/OAD + kanagliflozyna”. W wynikach dla roku 2016 grupa pacjentów definiowana przez stosowane terapie jako „insulinoterapia/OAD + kanagliflozyna” w scenariuszu nowym powinna być niższa niż w scenariuszu istniejącym, natomiast liczba pacjentów, u których rozważany zakres terapii to „konwencjonalne OAD/OAD + kanagliflozyna” – wyższa niż w scenariuszu istniejącym. Uwzględnienie tego elementu wymagałoby jednak uwzględnienia znacznie bardziej szczegółowej struktury pacjentów i dynamiki zmian wewnątrz tej struktury, dla których to elementów brak jest dostatecznych danych. Element ten ponadto dotyczy jedynie podziału niewielkiej części populacji, nie wpływa natomiast na wielkość tej populacji, tym samym – ma marginalne znaczenie dla wyników inkrementalnych.
- Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego po rozpoczęciu stosowania kanagliflozyny należy rozważyć mniejszą dawkę innych leków przeciwcukrzycowych w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii. W analizie nie uwzględniono tego efektu i zastosowano jednakowe dawki leków doustnych dla wszystkich pacjentów. Założenie to może prowadzić do przeszacowania wydatków w scenariuszu prognozowanym analizie.
- W analizie założono upraszczająco, że pacjenci stosujący kanagliflozynę zamiast insulinoterapii w roku 2015, kontynuują leczenie z zastosowaniem inhibitora SGLT-2 również w roku 2016. W rzeczywistości, u części pacjentów może się okazać konieczne zintensyfikowanie leczenia i wdrożenie insulinoterapii. Ponieważ leczenie z zastosowaniem kanagliflozyny jest droższe niż insulinoterapia, uproszczenie to jest założeniem konserwatywnym (brak możliwości kontynuowania terapii kanagliflozyną finansowaną ze środków publicznych w przypadku rozpoczęcia insulinoterapii).
- W analizie pominięto koszty testów paskowych stosowanych do monitorowania poziomu glikemii. Zgodnie z zaleceniami PTD, liczba dobowych pomiarów powinna być wyższa u pacjentów stosujących insulinę niż u pacjentów leczonych lekami doustnymi lub analogami GPL-1, w związku z czym, pominięcie kosztów testów paskowych jest założeniem konserwatywnym. W rzeczywistości, należy się spodziewać oszczędności związanych z redukcją zużycia testów paskowych w populacji pacjentów, którzy zamiast rozpoczynania insulinoterapii będą leczeni terapią skojarzoną z kanagliflozyną.

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 66. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Oszacowanie populacji przeprowadzono z wykorzystaniem danych NFZ, których nie uzyskano jednak bezpośrednio z bazy płatnika, lecz pozyskano z opublikowanych opracowań podających częściowe statystyki wygenerowane z tego źródła. Uzyskane dane NFZ charakteryzowały się przy tym pewną niespójnością - liczba pacjentów z cukrzycą była mniejsza w roku 2012 niż w roku 2011, co jest niezgodne z podstawowymi parametrami epidemiologicznymi choroby, ponadto dało się zauważyć bardzo wysoką chorobowość odnotowaną dla wskazania „cukrzyca typu 1” (ponad 3-krotnie wyższą niż wynikałoby z oszacowań epidemiologicznych), co rodzi podejrzenie, że część pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących insulinę jest rejestrowana jako pacjenci z cukrzycą typu 1. Ponieważ raport z bazy NFZ wskazuje na liczbę pacjentów,

		<p>którzy w dowolnym momencie roku kalendarzowego i przez dowolny okres czasu kwalifikowali się do leczenia, uznano że liczba numerów PESEL w bazie NFZ prowadzi do zawyżenia oszacowania populacji i dla korekty arbitralnie przyjęto, że liczebność populacji stosującej wyłącznie leki OAD w leczeniu cukrzycy średnio w ciągu roku kalendarzowego jest o 10% niższa, niż wskazują na to dane NFZ.</p> <p>Dla oceny dynamiki wzrostu liczby pacjentów z cukrzycą wykorzystano dane z Wojewódzkich Ośrodków Ochrony Zdrowia, dotyczące chorobowości cukrzycy ogółem, bez wyróżnienia cukrzycy typu 2.</p> <p>Dane na temat odsetka pacjentów z cukrzycą typu 2 i z poziomem wyrównania cukrzycy HbA1c <math>\geq 8</math> określono na podstawie jedyne odnalezionego badania Sieradzki 2008 raportującego poziom HbA1c w populacji pacjentów stosujących wyłącznie OAD.</p> <p>Odsetek pacjentów ze wskaźnikiem BMI <math>35 \text{ kg/m}^2</math> wyznaczono w oparciu o dane z 3 polskich badań epidemiologicznych.</p> <p>Częstość rozpoczynania insulinoterapii (u 18,42% pacjentów na rok) wyznaczono jako średnią arytmetyczną z wartości właściwych dla populacji leczonych przez specjalistów i leczonych w ramach POZ z kanadyjskiego badania Shah 2005, które jako jedyne podawało informację o odsetku pacjentów rozpoczynających insulinoterapię w populacji o niewyrównanej glikemii na poziomie analogicznym jak dla populacji docelowej (HbA1c <math>&gt; 8</math>). Dane z polskiego badania Sieradzki 2008 uznano za zdecydowanie zbyt wysokie (66%) i niezgodne z danymi NFZ, dlatego zdecydowano o ich nieuwzględnieniu w analizie. Rzeczywisty odsetek pacjentów rozpoczynających insulinoterapię może być inny od przyjętego w analizie, zwłaszcza biorąc pod uwagę, że zakres dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu cukrzycy w Polsce różni się znacząco od zakresu opcji dostępnych dla pacjentów innych krajach.</p>
<p><b>Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?</b></p>	<p><b>TAK</b></p>	<p>Mało prawdopodobne jest aby stabilizacja w analizowanym rynku nastąpiła w przeciągu 2 lat, biorąc pod uwagę niepewność związaną z przyszłym zakresem refundacji dla leków przeciwcukrzycowych, tym niemniej ekstrapolowanie wyników poza wskazany okres obarczone byłoby nieakceptowalnym błędem oszacowań.</p>
<p><b>Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?</b></p>	<p><b>TAK</b></p>	
<p><b>Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?</b></p>	<p><b>TAK/?</b></p>	<p>Sytuacja rynkowa odnośnie obecnego i oczekiwanego stanu refundacji leków przeciwcukrzycowych w Polsce jest bardzo dynamiczna, co powoduje, że przyjęte założenia obarczone są znaczną niepewnością.</p> <p>Rozpowszechnienie kanagliflozyny prognozowano w oparciu o dane z rynków zagranicznych, które oceniono jako posiadające zbliżone ale nie identyczne warunki refundacji leków przeciwcukrzycowych. Analizie poddano przy tym zużycie leków DPP-4 i GLP-1 na tle zużycia metforminy, ze względu na brak</p>



		<p>danych dla samej kanagliflozyny, która nie była dotąd stosowana w analizowanych państwach.<sup>2</sup> Rozpowszechnienie dotyczące ogólnej sytuacji wprowadzenia na rynek nowoczesnego leku przeciwcukrzycowego przeskalowano następnie z uwzględnieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mniejszego doświadczenia lekarzy w zakresie stosowania leków z grupy inhibitorów SGLT-2 w porównaniu ze stosowaniem leków inkretynowych;</li> <li>- węższego wskazania refundacyjnego dla CANA w Polsce niż w krajach będących źródłem danych (restrykcje dotyczące poziomu BMI, możliwość stosowania leku wyłącznie w skojarzeniu z MET lub MET + SU, a nie w różnych kombinacjach z OAD, np. samym SU);</li> <li>- zróżnicowanego poziomu motywacji do zastosowania CANA – można się spodziewać, że chęć zastosowania leku będzie wyższa gdy zastosowanie CANA będzie alternatywą dla rozpoczęcia insulinoaterapii, a niższa gdy alternatywą będzie zachowanie dotychczasowej terapii.</li> </ul> <p>Uwzględniając w sposób częściowo arbitralny powyższe czynniki, w analizie przyjęto, że w populacji stosującej OAD rozpowszechnienie terapii z zastosowaniem leków nowoczesnych w pierwszych dwóch latach refundacji może wynieść 25% i 35%, a w populacji osób rozpoczynających w tym horyzoncie insulinoaterapię i spełniających uprzednio kryteria populacji docelowej: 65% i 75%.</p> <p>Jako kolejny element, który należy uwzględnić w ocenie wskazano gotowość pacjentów do współpłacenia, szacując ją na 70% niezależnie od opakowania, tj. 70% pacjentów zaakceptuje lek przy zadanym poziomie odpłatności, a w związku z tym przyjęto ostatecznie, że rozpowszechnienie CANA w dwóch pierwszych latach może wynieść odpowiednio 17,5% i 24,5% w populacji kontynuującej terapię OAD oraz 45,5% i 52,5% w populacji osób rozpoczynających przyjmowanie insuliny.</p> <p>Podsumowując, należy podkreślić, że z braku innych danych, <b>przy wyznaczaniu poziomu rozpowszechnienia kanagliflozyny, wiele założeń przyjęto w sposób częściowo arbitralny, w związku z czym przeprowadzone oszacowania cechują się dużą niepewnością.</b></p> <p>Co do struktury leków już stosowanych w terapii cukrzycy, dostępne dane są bardzo zróżnicowane w zależności od publikacji. W analizie wykorzystano w wariancie podstawowym dane z publikacji Witek 2012 obejmującej ogólna populację pacjentów z Rejestru Chorych na Cukrzycę.</p>
<p><b>Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?</b></p>	<p><b>TAK/?</b></p>	<p>W ramach BIA przyjęto, że kanagliflozyna w przypadku jej objęcia refundacją będzie stosowana jako terapia dodana do głównej interwencji (MET lub terapii skojarzonej MET +SU), zastępując ewentualnie akarbozę. Jedynie u pacjentów, u których zastosowanie kanagliflozyny pozwoli na odroczenie insulinoaterapii, kanagliflozyna zastępuje insulinę NPH (w analizie klinicznej wykonano porównanie pośrednie z insuliną glargine).</p>
<p><b>Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?</b></p>	<p><b>Nie dotyczy</b></p>	<p>Brak danych.</p>
<p><b>Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności</b></p>	<p><b>TAK</b></p>	<p>Lek dostępny w aptece na receptę z 30% poziomem</p>

<sup>2</sup> Średnie rozpowszechnienie leków inkretynowych w Czechach i Bułgarii, gdzie kryteria finansowania tych leków są zbliżone do kryteriów określonych we wniosku refundacyjnym dla kanagliflozyny, w pierwszych dwóch latach refundacji wyniosło odpowiednio 3% oraz 6,2% w odniesieniu do biguanidów.

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?		odpłatności.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Proponowane utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej w której Invokana, 300 mg będzie wyznaczała podstawę limitu finansowania.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK/?	W analizie uwzględniono jedynie koszty leków, nie uwzględniono kosztów wizyt lekarskich, kosztów podania leków (igły), kosztów działań niepożądanych oraz kosztów powikłań cukrzycy, zakładając upraszczająco, że koszty te należą do kategorii kosztów nieróżniących.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Nie stwierdzono.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono.

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 67. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	<b>1 994 994</b>
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	<b>2015 r.: 101 374</b> (29 924 w ramach terapii dwulekowej oraz 71 450 w ramach terapii trójlekowej) <b>2016 r.: 118 947</b> (31 454 w ramach terapii dwulekowej oraz 87 493 w ramach terapii trójlekowej)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	<b>0</b>
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	<b>2015 r.: 0</b> <b>2016 r.: 0</b>
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	<b>2015 r.: 21 430</b> (5 237 w ramach terapii dwulekowej oraz 16 194 w ramach terapii trójlekowej) <b>2016 r.: 35 622</b> (7 706 w ramach terapii dwulekowej oraz 27 916 w ramach terapii trójlekowej)

Tabela 68. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [mln PLN]

Kategoria kosztów	Leki/grupa leków	Rok 1	Rok 2
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
<b>Pacjenci kwalifikujący się do terapii dwulekowej MET</b>	Kanagliflozyna	0,0	0,0
	Metformina	3,3	3,5



w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

<b>+ CANA</b>	Akarboza	0,6	0,6
	<b>Razem</b>	<b>3,9</b>	<b>4,1</b>
<b>Pacjenci kwalifikujący się do terapii trójlekowej MET + SU + CANA</b>	Kanagliflozyna	0,0	0,0
	Metformina	7,9	9,7
	Pochodne sulfonilomoczn ka	4,2	5,2
	Insuliny	7,4	14,7
	Akarboza	2,0	2,5
	<b>Razem</b>	<b>21,5</b>	<b>32,1</b>
<b>Populacja docelowa - razem</b>	Kanagliflozyna	0,0	0,0
	Metformina	11,2	13,1
	Pochodne sulfonilomoczn ka	4,2	5,2
	Insuliny	7,4	14,7
	Akarboza	2,6	3,1
	<b>Razem</b>	<b>25,4</b>	<b>36,2</b>
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz pacjentów</b>			
<b>Pacjenci kwalifikujący się do terapii dwulekowej MET + CANA</b>	Kanagliflozyna	0,0	0,0
	Metformina	7,1	7,5
	Akarboza	1,1	1,2
	<b>Razem</b>	<b>8,2</b>	<b>8,7</b>
<b>Pacjenci kwalifikujący się do terapii trójlekowej MET + SU + CANA</b>	Kanagliflozyna	0,0	0,0
	Metformina	16,9	20,8
	Pochodne sulfonilomoczn ka	12,1	14,8
	Insuliny	7,9	15,8
	Akarboza	3,9	4,8
	<b>Razem</b>	<b>40,8</b>	<b>56,2</b>
<b>Populacja docelowa - razem</b>	Kanagliflozyna	0,0	0,0
	Metformina	24,0	28,2
	Pochodne sulfonilomoczn ka	12,1	14,8
	Insuliny	7,9	15,8
	Akarboza	5,0	6,0
	<b>Razem</b>	<b>49,0</b>	<b>64,9</b>

Tabela 69. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy [mln PLN]

Kategoria kosztów	Leki/grupa leków	Rok 1	Rok 2
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
<b>Pacjenci kwalifikujący się do terapii dwulekowej MET + CANA</b>	Kanagliflozyna	11,0	16,3
	Metformina	3,3	3,5
	Akarboza	0,5	0,5
	<b>Razem</b>	<b>14,8</b>	<b>20,2</b>
<b>Pacjenci kwalifikujący się do terapii trójlekowej MET + SU + CANA</b>	Kanagliflozyna	34,1	58,9
	Metformina	7,9	9,7
	Pochodne sulfonilomoczn ka	4,2	5,2
	Insuliny	4,0	7,5
	Akarboza	1,6	1,7
	<b>Razem</b>	<b>51,8</b>	<b>83,0</b>
<b>Populacja docelowa - razem</b>	Kanagliflozyna	45,1	75,2
	Metformina	11,2	13,1
	Pochodne sulfonilomoczn ka	4,2	5,2
	Insuliny	4,0	7,5
	Akarboza	2,1	2,2
	<b>Razem</b>	<b>66,6</b>	<b>103,2</b>

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz pacjentów			
Pacjenci kwalifikujący się do terapii dwulekowej MET + CANA	Kanagliflozyna	17,8	26,2
	Metformina	7,1	7,5
	Akarboza	0,9	0,9
	<b>Razem</b>	<b>25,8</b>	<b>34,6</b>
Pacjenci kwalifikujący się do terapii trójlekowej MET + SU + CANA	Kanagliflozyna	54,9	94,9
	Metformina	16,9	20,8
	Pochodne sulfonilomoczn ka	12,1	14,8
	Insuliny	4,3	8,0
	Akarboza	3,0	3,3
	<b>Razem</b>	<b>91,3</b>	<b>141,8</b>
Populacja docelowa - razem	Kanagliflozyna	72,7	121,1
	Metformina	24,0	28,2
	Pochodne sulfonilomoczn ka	12,1	14,8
	Insuliny	4,3	8,0
	Akarboza	4,0	4,2
	<b>Razem</b>	<b>117,0</b>	<b>176,4</b>

Tabela 70. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy [mln PLN]

Kategoria kosztów	Leki/grupa leków	Rok 1	Rok 2
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Pacjenci kwalifikujący się do terapii dwulekowej MET + CANA	Kanagliflozyna	11,0	16,3
	Metformina	0,0	0,0
	Akarboza	-0,1	-0,2
	<b>Razem</b>	<b>10,9</b>	<b>16,1</b>
Pacjenci kwalifikujący się do terapii trójlekowej MET + SU + CANA	Kanagliflozyna	34,1	58,9
	Metformina	0,0	0,0
	Pochodne sulfonilomoczn ka	0,0	0,0
	Insuliny	-3,4	-7,3
	Akarboza	-0,5	-0,8
	<b>Razem</b>	<b>30,3</b>	<b>50,9</b>
Populacja docelowa - razem	Kanagliflozyna	45,1	75,2
	Metformina	0,0	0,0
	Pochodne sulfonilomoczn ka	0,0	0,0
	Insuliny	-3,4	-7,3
	Akarboza	-0,6	-0,9
	<b>Razem</b>	<b>41,2</b>	<b>67,0</b>
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz pacjentów			
Pacjenci kwalifikujący się do terapii dwulekowej MET + CANA	Kanagliflozyna	17,8	26,2
	Metformina	0,0	0,0
	Akarboza	-0,2	-0,3
	<b>Razem</b>	<b>17,6</b>	<b>25,9</b>
Pacjenci kwalifikujący się do terapii trójlekowej MET + SU + CANA	Kanagliflozyna	54,9	94,9
	Metformina	0,0	0,0
	Pochodne sulfonilomoczn ka	0,0	0,0
	Insuliny	-3,6	-7,8
	Akarboza	-0,9	-1,5
	<b>Razem</b>	<b>50,4</b>	<b>85,6</b>
Populacja docelowa - razem	Kanagliflozyna	72,7	121,1
	Metformina	0,0	0,0

w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

	Pochodne sulfonilomocznika	0,0	0,0
	Insuliny	-3,6	-7,8
	Akarboza	-1,1	-1,8
	<b>Razem</b>	<b>68,0</b>	<b>111,5</b>

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego spowodowany podjęciem pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania kanagliflozyny ze środków publicznych wyniesie około **41,2 mln PLN** w 2015 r. do **67,0 mln PLN** w 2016 r. W tych kwotach odpowiednio 10,9 mln PLN oraz 16,1 mln PLN to wydatki inkrementalne w podgrupie pacjentów kwalifikujących się do terapii dwulekowej z kanagliflozyną, natomiast 30,3 mln PLN i 50,9 mln PLN – w grupie pacjentów kwalifikujących się do terapii trójkowej z kanagliflozyną. Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów spowodowany podjęciem pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania kanagliflozyny ze środków publicznych wyniesie około **68,0 mln PLN** w 2015 r. do **111,5 mln PLN** w 2016 r. W tych kwotach odpowiednio 17,6 mln PLN oraz 25,9 mln PLN to wydatki inkrementalne w podgrupie pacjentów kwalifikujących się do terapii dwulekowej z kanagliflozyną, natomiast 50,4 mln PLN i 85,6 mln PLN – w grupie pacjentów kwalifikujących się do terapii trójkowej z kanagliflozyną.

Analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wydatki inkrementalne ma **dynamika przyrostu liczby pacjentów z cukrzycą**. Obliczenia przy założeniu najmniejszego i największego rocznego przyrostu pacjentów na podstawie danych z raportów wojewódzkich z lat 2005-2011 stanowią minimalny i maksymalny wariant analizy.

W wariantcie minimalnym prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego spowodowany podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu kanagliflozyny ze środków publicznych wyniesie około **36,5 mln PLN** w 2015 r. i **57,8 mln PLN** w 2016 r., a z perspektywy NFZ i pacjentów około **60,2 mln PLN** w 2015 r. i **96,4 mln PLN** w 2016 r.

W wariantcie maksymalnym prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego spowodowany podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu kanagliflozyny ze środków publicznych wyniesie około **50,8 mln PLN** w 2015 r. i **86,4 mln PLN** w 2016 r., a z perspektywy NFZ i pacjentów około **83,8 mln PLN** w 2015 r. i **143,6 mln PLN** w 2016 r.

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie wykonywano obliczeń własnych.

### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet było określenie wpływu na system opieki zdrowotnej w Polsce podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktów leczniczych Invokana (kanagliflozyna) w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (ang. oral antidiabetics, OAD) w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 z otyłością klasy II/III wg WHO, tj. BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> oraz z HbA1c  $\geq 8\%$  po niepowodzeniu wcześniejszej terapii metforminą lub leczenia skojarzonego metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym (lata 2015-2016) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. Założono, że produkty lecznicze Invokana będą dostępne w aptece na receptę, z poziomem odpłatności dla pacjenta – 30% i utworzą nową grupę limitową, w której produkt leczniczy Invokana w dawce 300 mg będzie wyznaczał podstawę limitu finansowania. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka.

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym przyjmuje się, że kanagliflozyna mogłaby być stosowana:

- w dwulekowej terapii doustnej:
  - w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>,
- w trójkowej terapii doustnej:
  - w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>.

Populacja oszacowana w analizie zgodnie z tymi kryteriami i uwzględniona w wariantcie podstawowym analizy wyniosła 21 430 osoby w roku 2015 (5 237 w ramach terapii dwulekowej oraz 16 194 w ramach

w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

terapii trójkowej) oraz 35 622 osoby w roku 2016 (7 706 w ramach terapii dwulekowej oraz 27 916 w ramach terapii trójkowej).

Przeprowadzone w analizie oszacowanie liczebności populacji i prognoza rozpowszechnienia terapii charakteryzują się znaczną niepewnością ze względu na dynamiczną sytuację rynkową odnośnie obecnego i oczekiwanego stanu refundacji leków przeciwcukrzycowych w Polsce.

W analizie rozpatrywano następujące scenariusze:

- Scenariusz istniejący – zakłada, że oszacowana populacja chorych z analizowanym wskazaniem leczona jest w przypadku podgrupy I MET w monoterapii lub w skojarzeniu z akarbozą, a w przypadku podgrupy II MET + SU + ewentualnie akarbożą lub rozpoczyna terapię insuliną, w sytuacji niepodjęcia decyzji o refundacji kanagliflozyny ze środków publicznych;
- Scenariusz nowy – zakłada, że oszacowana populacja chorych z analizowanym wskazaniem w przypadku podjęcia decyzji o refundacji leków Invokana w przypadku pacjentów, którzy w scenariuszu istniejącym kontynuują terapię z zastosowaniem OAD pomimo braku wyrównania glikemii, zaczyna stosować kanagliflozynę jako terapię dodaną do głównej interwencji (MET lub terapii skojarzonej MET + SU), czyli wówczas technologia wnioskowana nie zastępuje żadnego z tych leków (uwzględniono jedynie zastępowanie akarbozy u części pacjentów, którzy w scenariuszu istniejącym stosują akarbożę w skojarzeniu z interwencjami głównymi i przyjęto zastępowanie proporcjonalne do udziału akarbozy stosowanej jako uzupełnienie terapii MET lub MET + SU), zaś w przypadku pacjentów, u których zastosowanie kanagliflozyny pozwoli na odroczenie insulinoterapii, kanagliflozyna zastępuje insulinę NPH.

## Wyniki

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego spowodowany podjęciem pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania kanagliflozyny ze środków publicznych wyniesie około **41,2 mln PLN** w 2015 r. do **67,0 mln PLN** w 2016 r. W tych kwotach odpowiednio 10,9 mln PLN oraz 16,1 mln PLN to wydatki inkrementalne w podgrupie pacjentów kwalifikujących się do terapii dwulekowej z kanagliflozyną, natomiast 30,3 mln PLN i 50,9 mln PLN – w grupie pacjentów kwalifikujących się do terapii trójkowej z kanagliflozyną. Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów spowodowany podjęciem pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania kanagliflozyny ze środków publicznych wyniesie około **68,0 mln PLN** w 2015 r. do **111,5 mln PLN** w 2016 r. W tych kwotach odpowiednio 17,6 mln PLN oraz 25,9 mln PLN to wydatki inkrementalne w podgrupie pacjentów kwalifikujących się do terapii dwulekowej z kanagliflozyną, natomiast 50,4 mln PLN i 85,6 mln PLN – w grupie pacjentów kwalifikujących się do terapii trójkowej z kanagliflozyną.

Analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wydatki inkrementalne ma **dynamika przyrostu liczby pacjentów z cukrzycą**. Obliczenia przy założeniu najmniejszego i największego rocznego przyrostu pacjentów na podstawie danych z raportów wojewódzkich z lat 2005-2011 stanowią minimalny i maksymalny wariant analizy.

W wariacie minimalnym prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego spowodowany podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu kanagliflozyny ze środków publicznych wyniesie około **36,5 mln PLN** w 2015 r. i **57,8 mln PLN** w 2016 r., a z perspektywy NFZ i pacjentów około **60,2 mln PLN** w 2015 r. i **96,4 mln PLN** w 2016 r.

W wariacie maksymalnym prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego spowodowany podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu kanagliflozyny ze środków publicznych wyniesie około **50,8 mln PLN** w 2015 r. i **86,4 mln PLN** w 2016 r., a z perspektywy NFZ i pacjentów około **83,8 mln PLN** w 2015 r. i **143,6 mln PLN** w 2016 r.

## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

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.

W analizie wpływu na budżet, w wariantcie podstawowym, oszacowano, że dodatkowe wydatki związane z wprowadzeniem finansowania kanagliflozyny w analizowanym wskazaniu wyniosą odpowiednio 41,2 mln PLN oraz 67,0 mln PLN w pierwszym i drugim roku analizy.

W poszukiwaniu możliwych źródeł oszczędności dla budżetu płatnika publicznego, które pozwoliłyby na pokrycie dodatkowych kosztów związanych z objęciem refundacją produktów leczniczych Invokana w omawianym wskazaniu, autorzy AR wnioskodawcy zaproponowali finansowanie ze środków publicznych generycznych preparatów trastuzumabu (od 2016 r.) oraz budesonidu i formoterolu w skojarzeniu (od 2015 r.). Prognoza zużycia trastuzumabu przeprowadzona została na podstawie historycznych danych o konsumpcji leku (lipiec 2012-styczeń 2014), z pominięciem danych z okresu lipiec-wrzesień 2012, tj. dotyczących pierwszych 3 miesięcy rozliczania trastuzumabu w ramach programu lekowego. Prognozę zużycia wziętych leków beta-2-adrenergicznych o długim działaniu przeprowadzono w oparciu o łączne zużycie wszystkich leków w grupie z uwzględnieniem danych o zużyciu leków od kwietnia 2009 r. Zgodnie z art. 13 pkt 6 ustawy o refundacji przyjęto założenie, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Poniższa tabela przedstawia rozwiązania zaproponowane przez wnioskodawcę, mające zapewnić uwolnienie środków w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów inkrementalnych oszacowanych w analizie wpływu na budżet. Wyniki przedstawiono dla poszczególnych lat w horyzoncie czasowym odpowiadającym horyzontowi czasowemu analizy wpływu na budżet.

Tabela 71. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków	
	2015 r.	2016 r.
Wprowadzenie na rynek odpowiednika trastuzumabu	0	88,6
Wprowadzenie odpowiednika preparatu skojarzonego budesonidu z formoterolem	18,6	19,4
<b>SUMA</b>	<b>126,6</b>	

W analizie racjonalizacyjnej wykazano, że w wyniku realizacji zaproponowanych przez autorów AR rozwiązań na przestrzeni lat 2015-2016 wystąpią oszczędności na poziomie ok. 126,6 mln PLN. Wynika stąd, że wartość uwolnionych środków przekracza wzrost wydatków płatnika publicznego oszacowany w analizie wpływu na budżet (108,2 mln PLN w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej).

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 72. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
PTD, 2014 Polska	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę	<b>Polskie Towarzystwo Diabetologiczne</b> zaleca stosowanie leków z grupy SGLT-2 w ramach terapii skojarzonej dwu- lub trójlekowej.
<b>NICE</b> , 2014 Wielka Brytania	Kanagliflozyna w skojarzonej terapii w leczeniu cukrzycy typu 2	<b>National Institute for Health and Care Excellence</b> zaleca stosowanie kanagliflozyny w skojarzeniu z: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ metforminą w przypadku gdy: <ul style="list-style-type: none"> <li>- sulfonilomocznik jest przeciwwskazany albo nietolerowany</li> <li>- występuje znaczne ryzyko hipoglikemii lub jej</li> </ul> </li> </ul>



		<p>następstw.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ metforminą i pochodną sulfonilomocznika, lub metforminą i TZD</li> <li>▪ insuliną z lub bez doustnych leków przeciwcukrzycowych.</li> </ul>
<b>RACGP</b> , 2014 Australia	Leki stosowane w kontroli glikemii w cukrzycy typu 2	<b>The Royal Australian College of General Practitioners</b> rekomenduje stosowanie leków z grupy inhibitorów SGLT-2 w terapii skojarzonej z metforminą (lub SUL jeśli MET jest niewskazana), lub w terapii skojarzonej z MET + SUL / TZD / agonistą receptora GLP-1 / inhibitorem DPP-4 / akarbozą lub insuliną.
<b>AACE</b> , 2013 Stany Zjednoczone	Algorytm leczenia cukrzycy	<b>American Association of Clinical Endocrinologists</b> zaleca przy HbA <sub>1c</sub> < 7,5% rozpoczęcie leczenia od monoterapii metforminą lub innym lekiem pierwszego rzutu (tj. agonista receptora GLP-1, inhibitor DPP-4, dezoksyglukoza lub <b>inhibitor SGLT-2</b> , TZD, pochodne sulfonilomocznika). Jeśli po 3 miesiącach leczenia HbA <sub>1c</sub> > 6,5% należy przejść do terapii skojarzonej. Zalecany skład terapii dwulekowej to metformina (lub inny lek pierwszego rzutu) + agonista receptora GLP-1, inhibitor DPP-4, TZD, <b>inhibitor SGLT-2</b> , insulina, kolesewelam, bromokryptyna, dezoksyglukoza (AG-1) lub pochodne sulfonilomocznika. Kiedy stosowanie terapii skojarzonej dwóch leków w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii zaleca się dodanie kolejnego leku z wyżej wymienionych. Jeśli przed rozpoczęciem terapii HbA <sub>1c</sub> ≥ 7,5% zaleca się rozpoczęcie leczenia dwulekową terapią skojarzoną - metformina (lub inny lek pierwszego rzutu) + agonista receptora GLP-1, inhibitor DPP-4, TZD, <b>inhibitor SGLT-2</b> , insulina, kolesewelam, bromokryptyna, dezoksyglukoza (AG-1) lub pochodne sulfonilomocznika.
<b>GSHP</b> , 2014 Stany Zjednoczone	Rola kanagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2	<b>Georgia Society of Health-System Pharmacists</b> rekomenduje stosowanie leku Invokana w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2. Bezpieczeństwo i skuteczność kanagliflozyny została potwierdzona w 9 badaniach RCT. Zalecane schematy to skojarzenie z MET i/lub SU, MET + TZD oraz skojarzenie z insulinoterapią (do której może być dodany inny OAD).
<b>IDF</b> , 2012, 2013 Międzynarodowe	Leczenie cukrzycy typu 2 (2012). Leczenie cukrzycy typu 2 u osób starszych (2013).	<b>International Diabetes Federation</b> zaleca w swojej rekomendacji z 2013 r. stosowanie inhibitorów SGLT-2 w terapii skojarzonej dwu- i trójlekowej, a także monoterapii. Rekomendacja z 2013 r. skupia się na wytycznych leczenia osób starszych, są to jednak przede wszystkim zaktualizowane wytyczne z roku 2012.

[opracowanie własne AOTM]

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 73. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<b>SMC</b> , 2014 Szkocja	Kanagliflozyna w leczeniu cukrzycy typu 2	<b>Scottish Medicines Consortium</b> zaleca finansowanie leku Invokana (kanagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2 w przypadku stosowania w skojarzeniu z: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ metforminą (terapia dwulekowa);</li> <li>▪ metforminą i SOC (terapia trójlekowa);</li> <li>▪ insuliną i SOC.</li> </ul>
<b>PBAC</b> , 2013 Australia	Kanagliflozyna w dwulekowej terapii skojarzonej w	<b>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</b> rekomenduje finansowanie leku Invokana w dwulekowej terapii skojarzonej z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika. Rekomendacje na podstawie minimalizacji kosztów z



w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

	leczeniu cukrzycy typu 2	sitagliptyną. PBAC akceptuje, że kanagliflozyna jest nie gorsza ( <i>non-inferior</i> ) niż dapagliflozyna pod względem skuteczności i bezpieczeństwa, ale różni się pod względem zdarzeń niepożądanych i mechanizmu działania.
<b>HMMC</b> , 2014 Wielka Brytania	Kanagliflozyna w terapii skojarzonej w leczeniu cukrzycy typu 2	<b>Hertfordshire Medicines Management Committee</b> rekomenduje finansowanie leku Invokana w następujących przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia skojarzona dwulekowa z metforminą (jako alternatywa pioglitazonu i inhibitorów DPP-4)</li> <li>• terapia skojarzona z insuliną z lub bez innych doustnych leków przeciwcukrzycowych (metformina +/- pochodna sulfonilomocznika)</li> <li>• terapia skojarzona trójkowa z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika lub TZD.</li> </ul>
<b>GMMM</b> , 2014 Wielka Brytania	Inhibitory GSGLT-2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna i empagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2	<b>Greater Manchester Medicines Management Group</b> rekomenduje finansowanie 3 leków z grupy inhibitorów SGLT-2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna i empagliflozyna) w terapii skojarzonej w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii.
<b>LMMG</b> , 2014 Wielka Brytania	Kanagliflozyna w terapii skojarzonej w leczeniu cukrzycy typu 2	<b>Lancashire Medicines Management Group</b> rekomenduje finansowanie leku Invokana w skojarzonej terapii dwulekowej z metforminą wyłącznie w przypadku gdy: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pochodne sulfonilomocznika są przeciwwskazane</li> <li>• występuje znaczne ryzyko hipoglikemii.</li> </ul> Rekomendowana jest także terapia skojarzona: <ul style="list-style-type: none"> <li>• trójkowa z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (lub TZD)</li> <li>• z insuliną oraz (lub bez) innych leków doustnych przeciwcukrzycowych.</li> </ul>

[opracowanie własne AOTM]

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 74. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące leku Invokana (kanagliflozyna) w terapii skojarzonej w leczeniu cukrzycy typu 2 - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	<b>PTD</b> , 2014	+			
	Wielka Brytania	<b>NICE</b> , 2014		+		W terapii dwulekowej z metforminą, gdy sulfonilomocznik jest przeciwwskazany albo nietolerowany lub gdy występuje znaczne ryzyko hipoglikemii lub jej następstw. Zalecana w trójkowej terapii z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.
	Australia	<b>RACGP</b> , 2014	+			Rekomendacja dotyczy całej grupy inhibitorów SGLT-2 (bez wyróżnienia poszczególnych leków).
	Stany Zjednoczone	<b>AACE</b> , 2013	+			
		<b>GSHP</b> , 2014	+			
Świat	<b>IDF</b> , 2013	+			Rekomendacja dotyczy całej grupy inhibitorów SGLT-2 (bez wyróżnienia poszczególnych leków).	
Rekomendacje refundacyjne	Szkocja	<b>SMC</b> , 2014		+		Stosowanie w skojarzeniu z: (1) metforminą (terapia dwulekowa), (2) metforminą i SOC (terapia trójkowa), (3) insuliną i SOC.
	Australia	<b>PBAC</b> , 2013		+		Rekomendowane finansowanie terapii skojarzonej dwulekowej.
	Wielka Brytania	<b>HMMC</b> , 2014	+			

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

		<b>GMMMG,</b> 2014	+		
		<b>LMMG,</b> 2014		+	Rekomendowana terapia skojarzona: <ul style="list-style-type: none"> <li>• z MET wyłącznie w przypadku gdy:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>○ SU są przeciwwskazane</li> <li>○ występuje znaczne ryzyko hipoglikemii</li> </ul> </li> <li>• z MET i SU (lub TZD)</li> <li>• z insuliną oraz (lub bez) innych OAD.</li> </ul>

[opracowanie własne AOTM]

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 75. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	NIE	0%	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia			Produkt leczniczy nie jest dostępny na rynku	
Bułgaria			Produkt leczniczy nie jest dostępny na rynku	
Cypr			Produkt leczniczy nie jest dostępny na rynku	
Czechy			Produkt leczniczy nie jest dostępny na rynku	
Dania			Produkt leczniczy nie jest dostępny na rynku	
<b>Estonia</b>			Produkt leczniczy nie jest dostępny na rynku	
Finlandia			Produkt leczniczy nie jest dostępny na rynku	
Francja			Produkt leczniczy nie jest dostępny na rynku	
<b>Grecja</b>			Produkt leczniczy nie jest dostępny na rynku	
Hiszpania			Produkt leczniczy nie jest dostępny na rynku	
Holandia	TAK	100%	refundowana w terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą	Nie
Irlandia			Produkt leczniczy nie jest dostępny na rynku	
Islandia			Produkt leczniczy nie jest dostępny na rynku	
Liechtenstein			Produkt leczniczy nie jest dostępny na rynku	
<b>Litwa</b>			Produkt leczniczy nie jest dostępny na rynku	
Luksemburg			Produkt leczniczy nie jest dostępny na rynku	
<b>Łotwa</b>			Produkt leczniczy nie jest dostępny na rynku	
Malta			Produkt leczniczy nie jest dostępny na rynku	
Niemcy	TAK	100%	Brak	Nie
Norwegia			Produkt leczniczy nie jest dostępny na rynku	
<b>Portugalia</b>	NIE	0%	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia			Produkt leczniczy nie jest dostępny na rynku	
<b>Słowacja</b>			Produkt leczniczy nie jest dostępny na rynku	
Słowenia	NIE	0%	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	TAK	100%	Brak	Nie
Szwecja			Produkt leczniczy nie jest dostępny na rynku	
<b>Węgry</b>			Produkt leczniczy nie jest dostępny na rynku	
Wielka Brytania	TAK	100%	W terapii podwójnej w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem kiedy sulfonilomocznik jest przeciwwskazany lub nietolerowany lub kiedy pacjent ma duże ryzyko hipoglikemii lub jej konsekwencji w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i	Nie

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

			sulfonilomocznikiem lub metforminą i TZD W terapii z insuliną w skojarzeniu lub nie z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi	
Włochy	Produkt leczniczy nie jest dostępny na rynku			

[Źródło: wnioski o objęcie refundacją]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Invokana jest finansowany w 4 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Lek jest zawsze finansowany w 100%. W Holandii finansowanie leku Invokana jest ograniczone do terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą, a w Wielkiej Brytanii do: (1) terapii podwójnej w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem kiedy sulfonilomocznik jest przeciwwskazany lub nietolerowany lub kiedy pacjent ma duże ryzyko hipoglikemii lub jej konsekwencji (2) terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem lub metforminą i TZD, (3) terapii z insuliną w skojarzeniu lub nie z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek nie jest finansowany ze środków publicznych w żadnym kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*<sup>3</sup> (w tabeli oznaczone czcionką bold).

<sup>3</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

## 11. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych

**Tabela 76. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania kanagliflozyny w terapii skojarzonej w leczeniu cukrzycy typu 2**

Eks- pert	[Redacted]
Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. przedstawiciel najnowszej klasy leków hipoglikemizujących obniżający stężenie glukozy we krwi w mechanizmie niezależnym od insuliny – hamowanie zwrotnego wychwytu glukozy w nerkach</li> <li>2. zwiększa wydalanie glukozy z moczem w wyniku hamowania SGLT-2 w nerkach, przyczyniając się do obniżenia glikemii i umiarkowanej utraty masy ciała</li> <li>3. niskie zagrożenie hipoglikemią i na ogół dobra tolerancja</li> <li>4. korzystna modyfikacja profilu lipidowego i ciśnienia tętniczego</li> <li>5. korzystny profil farmakodynamiczny i farmakokinetyczny, w tym u chorych z uszkodzeniem wątroby i nerek</li> <li>6. poszerzy możliwości zindywidualizowanej terapii T2DM polskich pacjentów.</li> </ol>
Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lek o krótkiej historii - wprowadzony do terapii cukrzycy typu 2 w Europie w roku 2012 - i w związku z tym dysponujemy niedostatecznym doświadczeniem w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowego stosowania</li> <li>2. Mało danych z dużych baz rejestrujących zużycie kanagliflozyny i oceniających efekty długoterminowego jej stosowania, zwłaszcza na układ sercowo-naczyniowy w warunkach „real life” w stosunku do leków starszych, zwłaszcza metforminy – leku b. dobrze poznanego, skutecznego o wysokim profilu bezpieczeństwa, ogólnie dostępnego (liczne generyki)</li> <li>3. Lek usuwa glukozę z organizmu, ale nie usuwa (modyfikuje) przyczyn – dysfunkcji komórek beta i insulinooporności</li> <li>4. Wiele z dostępnych badań klinicznych było sponsorowanych przez producenta</li> <li>5. Umiarkowane działanie w zakresie wpływu na HbA1c, FPG i PPG</li> <li>6. Zwiększone zagrożenie infekcjami bakteryjnymi i grzybiczymi dróg moczowo-płciowych</li> <li>7. Zwiększone ryzyko dehydratacji (objawy kliniczne + zwiększenie stężenia mocznika, kreatyniny w surowicy krwi), zwłaszcza u osób &gt;65 r.ż.</li> <li>8. Brak wystarczających danych dotyczących skutków działania kanagliflozyny m.in. u osób starszych &gt;75 r.ż, z różnego stopnia niewydolnością ważnych narządów: serca, nerek itd.</li> <li>9. Brak udowodnionej przewagi nad starszymi lekami hipoglikemizującymi, zwłaszcza metforminą</li> <li>10. Obawy o rozwój raka pęcherza moczowego i piersi, dotyczą jednak zwłaszcza dapagliflozyny</li> </ol>
Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu	<p>Niektórzy badacze uważają a doświadczenie kliniczne uczy, że dołączenie 3 doustnego leku hipoglikemizującego w niewielkim stopniu obniża odsetek HbA1c (o ok. -0,3 do -0,5%). Metformina i PSU stosowane w monoterapii obniżają HbA1c o około 1,2-1,5%. Zatem w większości przypadków wsparcie terapii dwulekowej metformina + sulfonilomocznik kanagliflozyną w niewielkim stopniu poprawi stan kontroli cukrzycy. W takiej sytuacji najbardziej uzasadnione wydaje się dołączenie insuliny bazowej lub przejście na terapię insulina + metformina. Ze względu na małe doświadczenie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa kanagliflozyny (brak wystarczająco długich badań klinicznych i obserwacyjnych w warunkach tzw. „real life”, brak działania na elementy patogenetyczne cukrzycy typu 2), nie uważam aby rozpocząć refundowanie tego leku ze środków publicznych (znacznie droższego od metforminy i sulfonilomoczników) już na tak wczesnym etapie. Nie wystarczy, że lek obniża stężenie glukozy we krwi. Potrzebna jest ugruntowana wiedza w jaki sposób wpływa na ważne kliniczne punkty końcowe np. duże incydenty sercowo naczyniowe.</p> <p>Warto dodać, że FDA zażądała od producenta leku przeprowadzenie badań post-marketingowych z kanagliflozyną, w tym w m. in. w zakresie układu sercowo-naczyniowego oraz opracowania programu śledzenia bezpieczeństwa w zakresie nowotworów, zapalenia trzustki, ciężkich reakcji alergicznych, zaburzeń czynności wątroby i wpływu na ciążę oraz dwa badania w zakresie pediatrii. Ich celem jest udokumentowanie długoterminowego bezpieczeństwa stosowania kanagliflozyny.</p>

[Źródło: opinia eksperta [Redacted]]

## Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Invokana to nowoczesny lek dla osób z cukrzycą typu 2, który zapewnia odpowiednią kontrolę poziomu glukozy we krwi, ograniczając przy tym ryzyko hipoglikemii i przyczyniając się do spadku masy ciała. Wnioskowany lek powinien być finansowany ze środków publicznych.

Cukrzyca w zasadniczy sposób utrudnia życie codzienne. Trzeba starannie dobierać dietę i aktywności, aby nie dopuścić ani do omdleń z powodu niskiego poziomu cukru, ani do szkodliwych i niebezpiecznych przecukrzeń. Chorzy często przybierają na wadze mimo stosowania diety. Hipoglikemia może prowadzić do śpiączki i śmierci, a źle leczona cukrzyca przyczynia się do zawałów, udarów, utraty wzroku, amputacji kończyn dolnych i konieczności dializ.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

**Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu** produktów leczniczych:

- Invokana (kanagliflozyna), tabl. powł., 30 tabl., 100 mg, kod EAN: 5909991096106;
- Invokana (kanagliflozyna), tabl. powł., 30 tabl., 300 mg, kod EAN: 5909991096168

stosowanych jako składnik w dwulekowej terapii doustnej cukrzycy typu 2:

- w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>,

lub jako składnik trójkowej terapii doustnej:

- w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>.

wpłynęły do AOTM dnia 8 lipca 2014 r., pismem znak: MZ-PLR-460-14713-23/MS/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosków dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych.

### Problem zdrowotny

Cukrzyca należy do grupy chorób metabolicznych, których wspólną cechą kliniczną jest podwyższone stężenie glukozy we krwi. Może być ono spowodowane niedostatecznym wydzielaniem insuliny lub upośledzeniem działania insuliny. Konsekwencją tego jest zaburzony metabolizm węglowodanów, białek, tłuszczów a także zwiększone stężenie glukozy we krwi.

U większość chorych rozpoznana zostaje cukrzyca typu 1 lub 2 (inne typy występują rzadziej). W cukrzycy typu 1 (T1DM, *Type 1 Diabetes Mellitus*; dawniej nazywanej insulinozależną) stwierdza się upośledzenie wydzielania insuliny, natomiast cukrzyca typu 2 (T2DM, *Type 2 Diabetes Mellitus*; dawniej nazywana insuliniezależną) charakteryzuje się upośledzeniem wydzielania insuliny i brakiem dostatecznego kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu.

W przypadku cukrzycy typu 2 chorobowość w Polsce wynosi 1,6-4,7%, średnio 3,5% (wg WHO), na świecie od 1% do >50%. Zapadalność w Polsce szacuje się na ~200 (na 100 000 osób na rok). Wiek zachorowania wynosi na ogół > 30 r.ż. Umieralność w Polsce szacuje się na ok. 15 na 100 000 osób. Większość zgonów (70%) powodują powikłania sercowo-naczyniowe.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla kanagliflozyny we wnioskowanej populacji pacjentów w analizie wnioskodawcy wskazano pochodne sulfonilomocznika oraz inhibitory DPP-4 w przypadku terapii dwulekowej oraz insuliny, inhibitory DPP-4 oraz leki z grupy agonistów GLP-1 w przypadku terapii trójkowej.

### Skuteczność kliniczna

AKL zawiera dwa typy porównań, w których uwzględniono wyniki dotyczące populacji pacjentów o zbliżonej charakterystyce wejściowej do populacji określonej wnioskiem refundacyjnym, tj. przedstawiono wyniki dotyczące pacjentów o BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oraz poziomie HbA1c  $\leq 8\%$ .

### CANA vs. SU w skojarzeniu z metforminą

### CANA vs. SITA w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika

#### CANA w schemacie dwulekowym

W populacji ogólnej pacjentów poddawanych leczeniu CANA w dwulekowym schemacie terapeutycznym (w skojarzeniu z metforminą), zarówno w przypadku porównania z placebo i jak i z aktywnym komparatorem (pochodną sulfonilomocznika lub sitagliptyną), stwierdzono **znamiennie statystycznie wyższą korzyść z zastosowania CANA w zakresie kontroli glikemii**, na którą składają się punkty końcowe w postaci odsetka pacjentów uzyskujących poziom HbA1c <7% oraz procentowa redukcja poziomu HbA1c, a także redukcja poziomu glikemii na czczo i glikemii poposiłkowej. Porównanie z SITA wykazało przy tym, że prawdopodobieństwo uzyskania poziomu HbA1c <7% jest w istotny statystycznie sposób zwiększane jedynie, gdy CANA podawana jest w dawce 100 mg, natomiast redukcję poziomu HbA1c zaobserwowano jedynie po 52 tygodniach, gdy stosowano dawkę CANA 300 mg.

#### CANA w schemacie trójkowym

Wyniki porównań CANA z placebo stosowanymi w trójkowym schemacie terapeutycznym (w skojarzeniu z metforminą lub z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) wykazały **znamiennie statystycznie wyższe korzyści kliniczne ze stosowania CANA (dotyczy obydwu dawek CANA) w zakresie kontroli glikemii, a także zmiany masy ciała i zmiany wartości skurczowego ciśnienia tętniczego**. Porównanie z aktywnym komparatorem, sitagliptyną, wykazało, że różnice w skuteczności porównywanych interwencji osiągają poziom znamienności statystycznej wraz z wydłużeniem czasu trwania terapii. Istotną korzyść kliniczną z zastosowania CANA w porównaniu do SITA wykazały wyniki z 52. tygodnia obserwacji, podczas gdy skuteczność ocenianych terapii po 26 tygodniach nie różni się w istotny statystycznie sposób.

#### **Bezpieczeństwo stosowania**

CANA bez względu na zastosowaną dawkę oraz rodzaj kointerwencji **zwiększa ryzyko wystąpienia infekcji dróg moczowo-płciowych** u kobiet oraz mężczyzn, zarówno w porównaniu do placebo jak i do aktywnych komparatorów (SITA, SU).

Wg ChPL produktu leczniczego Invokana, najczęściej zgłaszanymi podczas leczenia działaniami niepożądanymi były hipoglikemia w skojarzeniu z insuliną lub sulfonilomocznikiem, kandydoza sromu i pochwy, zakażenie dróg moczowych oraz wielomocz lub częstomocz. **Reakcjami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia u  $\geq 0,5\%$  wszystkich pacjentów otrzymujących kanagliflozynę w badaniach klinicznych były kandydoza sromu i pochwy (0,7% kobiet) i zapalenie żołądki i (lub) napletka prącia (0,5% mężczyzn).**

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Wartość współczynnika ICUR dla porównania CANA 100+MET vs SU+MET oszacowana w analizie podstawowej, **z perspektywy NFZ** wynosi **28 454 PLN/QALY**, natomiast dla porównania CANA 300+MET vs SU+MET ICUR wynosi **73 102 PLN/QALY**. Z perspektywy poszerzonej (**NFZ+pacjent**) współczynnik ICUR wynosi dla porównania CANA 100+MET vs SU+MET **85 222 PLN/QALY**, natomiast dla porównania CANA 300+MET vs SU+MET ICUR wynosi **103 430 PLN/QALY**.



w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Z perspektywy **NFZ CANA 100+MET dominuje nad DPP-4+MET**. Wartość współczynnika ICUR dla porównania CANA 300+MET vs DPP-4+MET oszacowana w analizie podstawowej, **z perspektywy NFZ wynosi 10 617 PLN/QALY**. Z perspektywy poszerzonej (**NFZ+pacjent**) współczynnik ICUR wynosi dla porównania CANA 100+MET vs DPP-4+MET **58 981 PLN/QALY**, natomiast dla porównania CANA 300+MET vs DPP-4+MET ICUR wynosi **45 008 PLN/QALY**.

Wartość współczynnika ICUR dla porównania CANA 100+MET+SU vs NPH+MET+SU oszacowana w analizie podstawowej, **z perspektywy NFZ wynosi 4 477 PLN/QALY**, natomiast dla porównania CANA 300+MET+SU vs NPH+MET+SU ICUR wynosi **69 081 PLN/QALY**. Z perspektywy poszerzonej (**NFZ+pacjent**) współczynnik ICUR wynosi dla porównania CANA 100+MET+SU vs NPH+MET+SU **78 590 PLN/QALY**, natomiast dla porównania CANA 300+MET+SU vs NPH+MET+SU ICUR wynosi **107 930 PLN/QALY**.

Wartość współczynnika ICUR dla porównania CANA 300+MET+SU vs DPP-4+MET+SU oszacowana w analizie podstawowej, **z perspektywy NFZ wynosi 54 348 PLN/QALY**, natomiast dla z perspektywy poszerzonej (**NFZ+pacjent**) współczynnik ICUR wynosi **69 375 PLN/QALY**.

#### **Cena progowa:**

Dla progu opłacalności na poziomie 11 381 PLN prawdopodobieństwo opłacalności terapii CANA 300 + MET + SU z perspektywy płatnika publicznego wynosi 51%.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 11 381 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Invokana wynosi:

#### **- CANA+MET vs SU+MET:**

– **Invokana 100:** z perspektywy NFZ cena progowa nie istnieje z powodu ograniczenia odpłatności limitem finansowania, natomiast z perspektywy poszerzonej **222,65 PLN**.

– **Invokana 300:** z perspektywy NFZ **386,72 PLN**, natomiast z perspektywy poszerzonej **274,13 PLN**.

#### **- CANA+MET vs DPP-4+MET:**

– **Invokana 100:** z perspektywy NFZ cena progowa nie istnieje z powodu ograniczenia odpłatności limitem finansowania, natomiast z perspektywy poszerzonej **278,95 PLN**.

– **Invokana 300:** z perspektywy NFZ **405,94 PLN**, natomiast z perspektywy poszerzonej **338,41 PLN**.

#### **- CANA+MET+SU vs NPH+MET+SU:**

– **Invokana 100:** z perspektywy NFZ cena progowa nie istnieje z powodu ograniczenia odpłatności limitem finansowania, natomiast z perspektywy poszerzonej **221,07 PLN**.

– **Invokana 300:** z perspektywy NFZ **365,23 PLN**, natomiast z perspektywy poszerzonej **261,30 PLN**.

#### **- CANA 300+MET+SU vs DPP-4+MET+SU:**

– **Invokana 300:** z perspektywy NFZ **368,87 PLN**, natomiast z perspektywy poszerzonej **312,70 PLN**.

Cena zaproponowana przez wnioskodawcę: Invokana 100 –                     , Invokana 300 –                     .

**Analiza kliniczna zawiera badania randomizowane dowodzące wyższości leku nad alternatywnymi technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, a więc okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie zachodzą.**

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym (lata 2015-2016) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. Założono, że produkty lecznicze Invokana będą dostępne w aptece na receptę, z poziomem odpłatności dla pacjenta – 30% i utworzą nową grupę limitową, w której produkt leczniczy Invokana w dawce 300 mg będzie wyznaczał podstawę limitu finansowania. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka.

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego spowodowany podjęciem pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania kanagliflozyny ze środków publicznych wyniesie około **41,2 mln PLN** w 2015 r. do **67,0 mln PLN** w 2016 r. W tych kwotach odpowiednio 10,9 mln PLN oraz 16,1 mln PLN to wydatki inkrementalne w podgrupie pacjentów kwalifikujących się do terapii dwulekowej z kanagliflozyną, natomiast 30,3 mln PLN i 50,9 mln PLN – w grupie pacjentów kwalifikujących się do terapii trójkowej z kanagliflozyną.

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów spowodowany podjęciem pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania kanagliflozyny ze środków publicznych wyniesie około **68,0 mln PLN** w 2015 r. do **111,5 mln PLN** w 2016 r. W tych kwotach odpowiednio 17,6 mln PLN oraz 25,9 mln PLN to wydatki inkrementalne w podgrupie pacjentów kwalifikujących się do terapii dwulekowej z kanagliflozyną, natomiast 50,4 mln PLN i 85,6 mln PLN – w grupie pacjentów kwalifikujących się do terapii trójlekowej z kanagliflozyną.

Analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wydatki inkrementalne ma **dynamika przyrostu liczby pacjentów z cukrzycą**. Obliczenia przy założeniu najmniejszego i największego rocznego przyrostu pacjentów na podstawie danych z raportów wojewódzkich z lat 2005-2011 stanowią minimalny i maksymalny wariant analizy.

W wariacie minimalnym prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego spowodowany podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu kanagliflozyny ze środków publicznych wyniesie około **36,5 mln PLN** w 2015 r. i **57,8 mln PLN** w 2016 r., a z perspektywy NFZ i pacjentów około **60,2 mln PLN** w 2015 r. i **96,4 mln PLN** w 2016 r.

W wariacie maksymalnym prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego spowodowany podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu kanagliflozyny ze środków publicznych wyniesie około **50,8 mln PLN** w 2015 r. i **86,4 mln PLN** w 2016 r., a z perspektywy NFZ i pacjentów około **83,8 mln PLN** w 2015 r. i **143,6 mln PLN** w 2016 r.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Inhibitory SGLT-2 to nowa grupa leków, z których pierwszy (Forxiga) został zarejestrowany pod koniec 2012 r. Wnioskowany lek Invokana został zarejestrowany rok później (pod koniec 2013 r.) z tego powodu ta grupa leków jest wymieniana wyłącznie w najnowszych wytycznych (z 2013 i 2014 r.).

W toku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych i stron internetowych organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA odnaleziono 6 dokumentów opisujących wykorzystywanie kanagliflozyny (lub grupy inhibitorów SGLT-2 jako całości) w leczeniu cukrzycy typu 2. Wszystkie odnalezione wytyczne (polskie PTD 2014, brytyjski NICE 2014, australijski RACGP 2014, amerykańskie AACE 2013 i GSHP 2014, międzynarodowe IDF 2013) były rekomendacjami pozytywnymi, jedynie NICE ustanawia ograniczenie stosowania do terapii dwulekowej z metforminą, gdy sulfonilomocznik jest przeciwwskazany albo nietolerowany lub gdy występuje znaczne ryzyko hipoglikemii lub jej następstw oraz trójlekowej terapii z metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Pozytywne rekomendacje RACGP i IDF odnoszą się do całej grupy SGLT-2, bez wyszczególnienia poszczególnych leków.

Odnaleziono także 5 rekomendacji odnoszących się do finansowania ze środków publicznych substancji kanagliflozyna w cukrzycy typu 2. Wszystkie rekomendacje są pozytywne (szkocki SMC 2014, australijski PBAC 2013, brytyjskie HMMC 2014, GMMM 2014 i LMMG 2014), jednak 3 z ograniczeniami. **SMC** rekomenduje finansowanie kanagliflozyny jedynie w skojarzeniu z: (1) metforminą (terapia dwulekowa), (2) metforminą i SOC (terapia trójlekowa), (3) insuliną i SOC; **PBAC** rekomendację finansowania ogranicza tylko do terapii skojarzonej dwulekowej; **LMMG** - rekomenduje finansowanie terapii skojarzonej: (1) z MET wyłącznie w przypadku gdy SU są przeciwwskazane lub występuje znaczne ryzyko hipoglikemii, (2) z MET i SU (lub TZD), (3) z insuliną oraz/lub bez innych OAD.

## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

#### Problem zdrowotny, rekomendacje

- AACE 2013** American Association of Clinical Endocrinologists' Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013 <https://www.aace.com/publications/algorithm> (dostęp 12.08.2014 r.)
- HAS 2014** FORXIGA 23042014 AVIS CT13349. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1740084/fr/forxiga?xtmc=&xtrc=3](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1740084/fr/forxiga?xtmc=&xtrc=3) (dostęp 23.06.2014 r.)
- IDF 2012** International Diabetes Federation. Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. IDF 2012. <http://www.idf.org/global-guideline-type-2-diabetes-2012> (dostęp 12.08.2014 r.)
- IRF 2013** Forxiga (dapagliflozin) [http://www.irf.dk/en/reviews/forxiga\\_dapagliflozin.htm](http://www.irf.dk/en/reviews/forxiga_dapagliflozin.htm) (dostęp 12.08.2014 r.)
- Moczulski 2010** Moczulski D. (red.) Wielka Interna: Diabetologia. Warszawa: Medical Tribune Polska; 2010.
- NICE 2014** Canagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta315> (dostęp 13.08.2014 r.)
- PBAC 2013** Public Summary Document. Product: Canagliflozin, tablet, 100 mg and 300 mg, Invokana® <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/canagliflozin-psd-07-2013.pdf> (dostęp 13.08.2014 r.)
- Prescrire International 2014** Dapagliflozin. A hypoglycaemic drug causing disproportionate harm, especially to kidneys. <http://english.prescrire.org/en/BFA08987FC386E80AA4D713B24043EDD/Download.aspx> (dostęp 12.08.2014 r.)
- Przybysławski 2013** Przybysławski B, Karbowski P, Rzeszotarski J, Walasek L. Inhibitory kotransportera glukozowo-sodowego 2 (SGLT2): nowa grupa doustnych leków przeciwcukrzycowych. Diabetol. Kliniczna 2013, tom 2(5):191-197.
- PTD 2014** Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014 - Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetol. Kliniczna 2014; Tom 3, Supl. A. <http://czasopisma.viamedica.pl/dk/article/view/37906> (dostęp 12.08.2014 r.)
- RACGP 2014** RACGP - General practice management of type 2 diabetes: 8.3 Glucose-lowering agents <http://www.racgp.org.au/your-practice/guidelines/diabetes/8-managing-glycaemia/83-glucose-lowering-agents/> (dostęp 12.08.2014 r.)
- SMC 2014** canagliflozin (Invokana®) [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMCAdvice/Advice/963\\_14\\_canagliflozin\\_Invokana/canagliflozin\\_Invokana](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMCAdvice/Advice/963_14_canagliflozin_Invokana/canagliflozin_Invokana) (dostęp 13.08.2014 r.)
- Szczeklik 2013** Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2013.
- GSHP 2014** Role of Invokana (canagliflozin) in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus <http://gshp.org/resources.aspx?a=viewPost&PostID=24090> (dostęp 01.08.2014 r.)
- HMMC 2014** HERTFORDSHIRE MEDICINES MANAGEMENT COMMITTEE (HMMC) NICE TECHNOLOGY APPRAISALS – RECOMMENDED NICE TA 315 – Canagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes (T2DM), July 2014 [http://www.hertvalleysccg.nhs.uk/uploads/file/Pharmacy/Local%20Decisions/Canagliflozin%20for%20type%20%20diabetes%20mellitus%20TA315%20201407%20\(HMMC\).pdf](http://www.hertvalleysccg.nhs.uk/uploads/file/Pharmacy/Local%20Decisions/Canagliflozin%20for%20type%20%20diabetes%20mellitus%20TA315%20201407%20(HMMC).pdf) (dostęp 19.08.2014 r.)
- GMMMG 2014** Sodium Glucose Co-transporter 2 (SGLT2) Inhibitors (dapagliflozin, canagliflozin and empagliflozin ▼) for the treatment of adults with type 2 diabetes mellitus (T2DM) to improve glycaemic control. [http://gmmmg.nhs.uk/docs/nts/NTS%20Recommendation%20SGLT2%20\(dapagliflozin%20canagliflozin%20and%20empagliflozin\)%20Inhibitors%20for%20Type%20%20Diabetes.pdf](http://gmmmg.nhs.uk/docs/nts/NTS%20Recommendation%20SGLT2%20(dapagliflozin%20canagliflozin%20and%20empagliflozin)%20Inhibitors%20for%20Type%20%20Diabetes.pdf) (dostęp 19.08.2014 r.)
- LMMG 2014** Canagliflozin In combination therapy for treating type 2 diabetes (NICE TA315) <http://www.lancsmmg.nhs.uk/medicines/canagliflozin-4/> (dostęp 19.08.2014 r.)

### Analiza kliniczna

- Apovian 2010** Apovian CM, Bergenstal RM, Cuddihy RM, Qu Y, Lenox S, Lewis MS, Glass LC. Effects of exenatide combined with lifestyle modification in patients with type 2 diabetes. Am. J. Med. 2010;123(5):468.e9–17.
- Baker 2014** Baker WL, Smyth LR, Riche DM, Bourret EM, Chamberlin KW, White WB. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. J Am Soc Hypertens. 2014 Apr;8(4):262-75.e9.

- Bhatia 2014** Bhatia J, Gamad N, Bharti S, Arya DS. Canagliflozin-current status in the treatment of type 2 diabetes mellitus with focus on clinical trial data. *World J Diabetes*. 2014 Jun 15;5(3):399-406. Janssen. The CANTATA-MSU Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - Metformin and Sulphonylurea). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01106625?term=NCT01106625&rank=1&sect=X43015>
- CANATATA-MSU** Wilding J, Mathieu C, Deng L, Black S, Vercruysee F, Canovatchel W, Meininger G. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, improves glycaemia in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin plus sulphonylurea. <http://www.abstractsonline.com/Plan/AbstractPrintView.aspx?mID=2>
- Wilding JPH, Charpentier G, Hollander P, Gonzalez-Galvez G, Mathieu C, Vercruysee F, Usiskin K, Law G, Black S, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *Int. J. Clin. Pract.* 2013; 67(12):1267–1282.
- Janssen Research & Development, LLC. The CANTATA-D Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Comparator Trial). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01106677?term=01106677&rank=1>
- CANTATA-D** Lavallo-Gonzalez FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia* 2013; 56(12):2582–2592.
- Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, Guarisco M, Fu M, Yee J, Kawaguchi M, Canovatchel W, Meininger G. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulphonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care* 2013 Sep; 36(9):2508–2515.
- CANTATA-D2** Schernthaner G, Gross JL, Fu M, Yee J, Kawaguchi M, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, compared with sitagliptin in patients with type 2 diabetes on metformin plus sulphonylurea. *Diabetologia* 2012; 55:[Suppl1]S1–S538.
- Janssen. The CANTATA-D2 Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Comparator Trial). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01137812?term=nct01137812&rank=1>
- Cefalu WT, Leiter LA, Yoon K-H, Arias P, Niskanen L, Xie J, Balis DA, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 382(9896):941–950.
- Janssen Research & Development, LLC. CANagliflozin Treatment And Trial Analysis-Sulphonylurea (CANTATA-SU) SGLT2 Add-on to Metformin Versus Glimepiride. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00968812?term=00968812&rank=1>
- CANTATA-SU** Langslet G, Cefalu WT, Leiter LA, Yoon K-H, Arias P, Xie J, Balis D, Millington D, Vercruysee F, Canovatchel W, Meininger G. Canagliflozin demonstrates durable glycaemic improvements over 104 weeks compared with glimepiride in subjects with type 2 diabetes mellitus on metformin.
- Clar 2012** Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open*. 2012 Oct 18;2(5).
- EMA 2013** EMA/374133/2013. Assessment report. Canagliflozin. EMA [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002649/WC500156457.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002649/WC500156457.pdf)
- EUnetHTA 2014** EUnetHTA. (2014) Pilot assessment using the HTA Core Model (R) for Rapid Relative Effectiveness Assessment. Canagliflozin for the treatment of type 2 diabetes mellitus. <http://www.eunetha.eu/news/second-pilot-rapid-assessment-canagliflozin-treatment-type-2-diabetismellitus-available>
- Heine 2005** Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG, GWAA Study Group. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann.Intern. Med.* 2005; 143(8):559–569.
- Matyjaszek-Matuszek B, Lenart-Lipińska M, Rogalska D, Nowakowski A, GWAA Polish Study Group. Exenatide twice daily versus insulin glargine for the treatment of type 2 diabetes in Poland - subgroup data from a randomised multinational trial GWAA. *Endokrynol Pol* 2013; 64(5):375–382.



- Hermansen 2007** Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P, Sitagliptin Study 035 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9(5):733–745.
- Kendall 2005** Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. (2005) Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 28(5):1083–1091.
- Lukashevich 2013** Lukashevich V, Prato SD, Araga M, Kothny W. Efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with dual combination of metformin and sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab*. 2014 May;16(5):403-9. Epub 2013 Dec 2.
- Moses 2013** Moses RG, Kalra S, Brook D, Sockler J, Monyak J, Visvanathan J, Montanaro M, Fisher SA. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of saxagliptin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin plus a sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab*. 2014 May;16(5):443-50. Epub 2013 Dec 8.  
Moses RG. Saxagliptin Triple Oral Therapy. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01128153?term=NCT01128153&rank=1>
- Musso 2012** Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann. Med.* 2012; 44(4):375–393.
- NCT01076075** Merck Sharp & Dohme Corp. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin 100 mg in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control (MK-0431-229). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01076075?term=NCT01076075&rank=1>
- NCT01381900** Janssen Research & Development. A Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone or in Combination With a Sulphonylurea. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01381900?term=NCT01381900&rank=1>
- Nigro 2013** Nigro SC, Riche DM, Pheng M, Baker WL. Canagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor for treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 2013; 47(10):1301–1311.
- Nyirjesy 2014** Nyirjesy P, Sobel JD, Fung A, Mayer C, Capuano G, Ways K, Usiskin K. (2014) Genital mycotic infections with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *Curr Med Res Opin*.
- Plosker 2014** Plosker GL. Canagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2014 May;74(7):807-24.
- Rosenstock 2012** Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, Zhao Y, Arbit D, Usiskin K, Capuano G, Canovatchel W, Canagliflozin DIA 2001 Study Group. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35(6):1232–1238.  
Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development. An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin (JNJ-28431754) in Patients With Type 2 Diabetes. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00642278?term=00642278&rank=1>
- Russel-Jones 2009** Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, Zdravkovic M, Ravn GM, Simo R, Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52(10):2046–2055.
- Usiskin 2013** Usiskin K, Nicolle L, Capuano G, Fung A, Meininger G. Urinary tract infection with canagliflozin in subject with type 2 diabetes mellitus. (Presentation Abstract)
- Vasilakou 2013** Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, Sarigianni M, Matthews DR, Tsapas A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2013; 159(4):262–274.
- Yang 2014** Yang XP, Lai D, Zhong XY, Shen HP, Huang YL. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 Aug 16.
- Analiza ekonomiczna oraz wpływu na budżet**
- Bagust 2005** Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Economics*. 2005; 14(3):217–230.

- 
- Clarke 2002** Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Medical decision making: an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2002; 22(4):340–349.
- Currie 2006** Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, i in. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Current Medical Research and Opinion*. 2006; 22(8):1523–1534.
- Czeleko 2012** Czeleko T, Śliwczyński A, Karnafel W, i in. Zużycie pasków do glukometrów w 2011 r. w Polsce z uwzględnieniem zastosowanych terapii na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. *Terapia*. 2012; 12:38–52.
- Fenwick 2012** Fenwick EK, Xie J, Ratcliffe J, i in. The impact of diabetic retinopathy and diabetic macular edema on health-related quality of life in type 1 and type 2 diabetes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012; 53(2):677–684.
- Girod 2013** Girod I, Willis M, Johansen P, i in. Sources of Long-Term Quality Adjusted Life Year (QALY) Gains for Canagliflozin (CANA) Versus Glimpiride (GLIM) in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in the UK Setting. 2013.
- Guisasola 2008** Guisasola FA, Mavros P, Nocea G, i in. Glycaemic control among patients with type 2 diabetes mellitus in seven European countries: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2008; 10(s1):8–15.
- Khunti 2012** Khunti K, Damci T, Meneghini L, i in. Study of Once Daily Levemir (SOLVETM): insights into the timing of insulin initiation in people with poorly controlled type 2 diabetes in routine clinical practice. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2012; 14(7):654–661.
- Lee 2012** Lee WJ, Song K-H, Noh JH, i in. Health-related quality of life using the EuroQoL 5D questionnaire in Korean patients with type 2 diabetes. *Journal of Korean Medical Science*. 2012; 27(3):255–260.
- Neslusan 2013** Neslusan C, Teschemaker A, Johansen P, i in. A Health Economic Analysis of the Long-term Benefits and Associated Cost Offsets of Canagliflozin Dual Therapy in Mexico. 2013.
- Shah 2005** Shah BR, Hux JE, Laupacis A, i in. Clinical inertia in response to inadequate glycemic control: do specialists differ from primary care physicians? *Diabetes care*. 2005; 28(3):600–606.
- Sieradzki 2003** Sieradzki J, Kasperska-Czyżyk T, Grzeszczak W, i in. Wyniki ogólnopolskie badania DINAMIC 2 (II). *Diabetologia Praktyczna*. 2003; 4(2):103–111.
- Sieradzki 2008** Sieradzki J, Koblik T, Nazar M. Proba oceny postępów w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 na podstawie badań przesiewowych HbA1c wykonanych w latach 2002 i 2005. *Diabetologia Praktyczna*. 2008; 9(3-4):132–139.
- Solli 2010** Solli O, Stavem K, Kristiansen I. Health-related quality of life in diabetes: The associations of complications with EQ-5D scores. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2010; 8(1):18.
- Willis 2013** Willis M, Johansen P, Schroeder M, i in. Sources of Long-Term Quality Adjusted Life (QALY) Gains For Canagliflozin (CANA) Versus Sitagliptin (SITA) in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in the UK Setting. 2013.
- Witek 2012** Witek P, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, i in. Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce – program pilotażowy. *Diabetologia Kliniczna*. 2012; 1(1):3–11.



## 14. Załączniki

- Zal. 1. Analiza kliniczna „Kanagliflozyna w terapii cukrzycy typu 2” [redacted] HTA Consulting Sp. z o.o Sp. Komandytowa, Kraków, czerwiec 2014 r.;
- Zal. 2. Analiza problemu decyzyjnego „Kanagliflozyna w terapii cukrzycy typu 2” [redacted] HTA Consulting Sp. z o.o Sp. Komandytowa, Kraków, czerwiec 2014 r.;
- Zal. 3. Analiza racjonalizacyjna „Kanagliflozyna w terapii cukrzycy typu 2” [redacted] HTA Consulting Sp. z o.o Sp. Komandytowa, Kraków, maj 2014 r.;
- Zal. 4. Analiza wpływu na budżet „Kanagliflozyna w terapii cukrzycy typu 2” [redacted] HTA Consulting Sp. z o.o Sp. Komandytowa, Kraków, maj 2014 r.;
- Zal. 5. Analiza ekonomiczna „Kanagliflozyna w terapii cukrzycy typu 2” [redacted] HTA Consulting Sp. z o.o Sp. Komandytowa, Kraków, czerwiec 2014 r.;
- Zal. 6. Przegląd interwencji alternatywnych refundowanych w Polsce w danym wskazaniu (poniżej).

**Tabela 77. Przegląd interwencji refundowanych we wskazaniu cukrzyca typu 2 na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r. [http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia]**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990765379	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,86	4,20	4,19	Cukrzyca	ryczałt	3,21
	Avamina, tabl. powł., 500 mg	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	5909990765386		5,72	8,30	8,30	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Avamina, tabl. powł., 850 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990765393		4,47	6,72	6,72	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Avamina, tabl. powł., 850 mg	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	5909990765409		9,72	13,75	13,75	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990765423		5,50	8,08	8,08	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	60 kaps. (6 blist. po 10)	5909990765430		11,44	15,91	15,91	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Etfom 500, tabl. powł., 500 mg	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	5909990698141		5,72	8,30	8,30	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Etfom 500, tabl. powł., 500 mg	90 tabl. (9 blist. po 10 szt.)	5909990698172		8,42	12,05	12,05	Cukrzyca	ryczałt	3,20

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Metforminum	Etform 850, tabl. powl., 850 mg	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	5909990698257	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	7,99	11,93	11,93	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Etform 850, tabl. powl., 850 mg	90 tabl. (9 blist. po 10 szt.)	5909990698271		12,96	18,17	18,17	Cukrzyca	ryczałt	4,08
	Formetic, tabl. powl., 500 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990078943		3,40	4,77	4,19	Cukrzyca	ryczałt	3,78
	Formetic, tabl. powl., 500 mg	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	5909990078950		6,80	9,44	8,39	Cukrzyca	ryczałt	4,25
	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990078974		5,78	8,37	8,37	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	5909990078981		11,88	16,37	16,37	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Formetic, tabl. powl., 850 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990079001		4,75	7,02	7,02	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Formetic, tabl. powl., 850 mg	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	5909990079025		9,50	13,52	13,52	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Glucophage, tabl. powl., 850 mg	1 blist. 60 sztuk	5909990789306		9,91	13,95	13,95	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Glucophage 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	5909990717248		5,99	8,59	8,39	Cukrzyca	ryczałt	3,40
	Glucophage 500, tabl. powl., 500 mg	30 tabl.	5909990789276		4,03	5,43	4,19	Cukrzyca	ryczałt	4,44
	Glucophage 850, tabl. powl., 850 mg	30 tabl.	5909990789290		5,80	8,23	7,13	Cukrzyca	ryczałt	4,19
	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	5909990213429		13,26	15,72	6,29	Cukrzyca	ryczałt	12,63
	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	blister 60 sztuk	5909990213436		27,22	31,78	12,58	Cukrzyca	ryczałt	22,40
	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	5909990624751		9,15	10,81	4,19	Cukrzyca	ryczałt	9,82
	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	blister 60 sztuk	5909990624768		18,14	21,35	8,39	Cukrzyca	ryczałt	16,16

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 tabl.	5909990864461	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	36,29	42,00	16,78	Cukrzyca	ryczałt	28,42
	Metfogamma 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl.	5909990654598		5,40	7,97	7,97	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Metfogamma 500, tabl. powl., 500 mg		5909991033019		3,02	4,38	4,19	Cukrzyca	ryczałt	3,39
	Metfogamma 850, tabl. powl., 850 mg		5909991032913		4,00	6,23	6,23	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	5909990053056		5,72	8,30	8,30	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	5909990933181		11,44	15,91	15,91	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	5909990126316		3,43	4,80	4,19	Cukrzyca	ryczałt	3,81
	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 tabl.	5909990935253		5,72	8,30	8,30	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	5909990450718		5,29	7,58	7,13	Cukrzyca	ryczałt	3,65
	Metformax 850, tabl., 850 mg	60 tabl.	5909990935260		9,72	13,75	13,75	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	5909990652112		7,88	9,47	4,19	Cukrzyca	ryczałt	8,48
	Metformin Bluefish, tabl. powl., 500 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990705474		2,27	3,58	3,58	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Metformin Bluefish, tabl. powl., 850 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990705726		3,35	5,55	5,55	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Metformin Bluefish, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990705894		4,27	6,78	6,78	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Metformin Galena, tabl., 500 mg	30 tabl.	5909990462018		2,81	4,15	4,15	Cukrzyca	ryczałt	3,20
Metformin Galena, tabl., 850 mg	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	5909990928019	4,75	7,02	7,02	Cukrzyca	ryczałt	3,20		

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy		
	Metifor, tabl., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990495115		2,81	4,15	4,15	Cukrzyca	ryczałt	3,20		
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	5909990220984	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,71	8,30	8,30	Cukrzyca	ryczałt	3,20		
	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	60 tabl. (4 blist. po 15 szt.)	5909990220991		11,43	15,90	15,90	Cukrzyca	ryczałt	3,20		
	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	90 tabl. (6 blist. po 15 szt.)	5909990221004		17,14	23,10	23,10	Cukrzyca	ryczałt	4,80		
	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	120 tabl. (8 blist. po 15 szt.)	5909990221028		22,85	30,09	30,09	Cukrzyca	ryczałt	6,40		
	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	90 tabl.	4013054024331		8,58	12,21	12,21	Cukrzyca	ryczałt	3,20		
	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	30 tabl.	5909990457212		3,24	4,60	4,19	Cukrzyca	ryczałt	3,61		
	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	60 tabl.	5909990457229		5,71	8,30	8,30	Cukrzyca	ryczałt	3,20		
	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	120 tabl.	5909990457236		11,44	15,91	15,91	Cukrzyca	ryczałt	3,20		
	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	90 tabl.	4013054024348		14,58	19,87	19,87	Cukrzyca	ryczałt	4,08		
	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	30 tabl.	5909990457311		4,86	7,13	7,13	Cukrzyca	ryczałt	3,20		
	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	60 szt.	5909990457328		9,72	13,75	13,75	Cukrzyca	ryczałt	3,20		
	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	120 tabl.	5909990457335		19,44	25,97	25,97	Cukrzyca	ryczałt	5,44		
	Gliclazidum	Diabrezide, tabl., 80 mg	40 tabl.		5909990359912	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	10,91	13,12	5,49	Cukrzyca	ryczałt	10,83
		Diagen, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.		5909990795093		14,53	17,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,60
Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg		60 tabl. (2 blist. po 30 szt.)	5909990443017	22,68	26,18		8,23	Cukrzyca	ryczałt	21,15		
Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg		30 tabl.	5909990774746	21,55	25,00		8,23	Cukrzyca	ryczałt	19,97		

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Gliclazidum	Diazidan, tabl. powł., 80 mg	60 tabl. (3 blist. po 20 szt.)	5909990911127	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	14,36	17,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,42
	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl. (4 blist. po 15 szt.)	5909990647224		14,53	17,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,60
	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	90 tabl. (6 blist. po 15 szt.)	5909990647231		21,79	26,20	12,35	Cukrzyca	ryczałt	18,65
	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	5909991056100		14,53	17,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,60
	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	5909991056131		29,05	34,49	16,46	Cukrzyca	ryczałt	24,43
	Symazide MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	5909990828340		14,36	17,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,42
	Amaryl 1, tabl., 1 mg	30 tabl.	5909990744817		4,61	6,09	4,12	Cukrzyca	ryczałt	5,17
	Amaryl 2, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909990744916		8,08	10,85	8,23	Cukrzyca	ryczałt	5,82
	Amaryl 3, tabl., 3 mg	30 tabl.	5909990745012		13,74	17,74	12,35	Cukrzyca	ryczałt	10,19
	Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990745111		11,88	16,46	16,46	Cukrzyca	ryczałt	6,40
	Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909997070414		12,96	17,60	16,46	Cukrzyca	ryczałt	7,54
	Avaron, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990674893		13,93	18,62	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,56
	Avaron, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990674909		10,15	13,97	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,42
	Avaron, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990674947		6,75	9,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,42
	Avaron, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990674954		3,35	4,77	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,85

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Glimepiridum	Avaron, tabl., 1 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090715	16.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	3,35	4,77	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,85
	Avaron, tabl., 2 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090814		6,75	9,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,42
	Avaron, tabl., 3 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090913		10,15	13,97	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,42
	Avaron, tabl., 4 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991091019		13,93	18,62	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,56
	Diaril, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566082		4,32	5,79	4,12	Cukrzyca	ryczałt	4,87
	Diaril, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566105		7,56	10,31	8,23	Cukrzyca	ryczałt	5,28
	Diaril, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566129		9,94	13,75	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,20
	Diaril, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566143		13,82	18,51	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,45
	Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097615		3,89	5,33	4,12	Cukrzyca	ryczałt	4,41
	Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097516		7,86	10,62	8,23	Cukrzyca	ryczałt	5,59
	Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097417		11,56	15,45	12,35	Cukrzyca	ryczałt	7,90
	Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097318		13,82	18,51	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,45
	Glidamid, tabl. powl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430536		3,56	4,99	4,12	Cukrzyca	ryczałt	4,07
	Glidamid, tabl. powl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430543		6,91	9,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,60
	Glidamid, tabl. powl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430550		11,34	15,22	12,35	Cukrzyca	ryczałt	7,67
	Glidamid, tabl. powl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430567		13,93	18,62	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,56
	GlimeHexal 1, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337453		3,24	4,65	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,73



w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Glimepiridum	GlimeHexal 2, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337521	16.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	6,75	9,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,42
	GlimeHexal 3, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338078		10,31	14,14	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,59
	GlimeHexal 4, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338146		13,93	18,62	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,56
	GlimeHexal 6, tabl., 6 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338207		21,6	27,92	24,69	Cukrzyca	ryczałt	12,83
	Glimepiride Accord, tabl., 1 mg	30 szt.	5909990718566		2,16	3,52	3,52	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Glimepiride Accord, tabl., 2 mg	30 szt.	5909990719501		2,97	5,49	5,49	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Glimepiride Accord, tabl., 3 mg	30 szt.	5909990719570		4,32	7,85	7,85	Cukrzyca	ryczałt	4,80
	Glimepiride Accord, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990719648		5,94	10,23	10,23	Cukrzyca	ryczałt	6,40
	Glipid, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420179		3,49	4,91	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,99
	Glipid, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420186		5,70	8,36	8,23	Cukrzyca	ryczałt	3,33
	Glipid, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420193		7,68	11,37	11,37	Cukrzyca	ryczałt	4,80
	Glipid, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420209		12,95	17,59	16,46	Cukrzyca	ryczałt	7,53
	Glitoprel, tabl., 1 mg	30 tabl.	5909990085903		3,13	4,54	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,62
	Glitoprel, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909990085927		6,42	9,11	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,08
	Glitoprel, tabl., 3 mg	30 tabl.	5909990085934		9,61	13,4	12,35	Cukrzyca	ryczałt	5,85
	Glitoprel, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990085941		12,84	17,47	16,46	Cukrzyca	ryczałt	7,41
	Pemidal, tabl., 1 mg	30 tabl.	5909990570553		3,46	4,88	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,96

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Glimepiridum	Pemidal, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909990570577	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	6,91	9,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,60
	Pemidal, tabl., 3 mg	30 tabl.	5909990570591		10,37	14,2	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,65
	Pemidal, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990570614		13,82	18,51	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,45
	Symglic, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570348		3,13	4,54	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,62
	Symglic, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570355		5,78	8,44	8,23	Cukrzyca	ryczałt	3,41
	Symglic, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570362		7,78	11,47	11,47	Cukrzyca	ryczałt	4,80
	Symglic, tabl., 6 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570379		20,81	27,09	24,69	Cukrzyca	ryczałt	12,00
	Symglic, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990573196		10,8	15,33	15,33	Cukrzyca	ryczałt	6,40
	Glipizide BP, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990791712		5,40	6,92	4,12	Cukrzyca	ryczałt	6,00
Acarbosum	Adeksa, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990893386	17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza	5,21	7,57	7,20	Cukrzyca	30%	2,53
	Adeksa, tabl., 100 mg	30 tabl.	5909990893423		10,23	14,39	14,39	Cukrzyca	30%	4,32
	Glucobay 100, tabl., 100 mg	30 tabl.	5909990285518		13,5	17,83	14,39	Cukrzyca	30%	7,76
	Glucobay 50, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990285419		10,97	13,63	7,2	Cukrzyca	30%	8,59
	Glucobay 50, tabl., 50 mg	90 tabl.	5909990335541		32,94	39,31	21,59	Cukrzyca	30%	24,2
Glucagonum	GlucaGen 1 mg HypoKit, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol. (+1 rozp.)	5909990693313	85.0, Hormony trzustki - glukagon	51,82	64,35	64,35	Cukrzyca	ryczałt	3,20

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.a 10 ml	5909990853014	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	53,95	66,81	65,12	Cukrzyca	ryczałt	4,89
	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990853113		80,89	97,68	97,68	Cukrzyca	ryczałt	4,00
	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990853311		80,89	97,68	97,68	Cukrzyca	ryczałt	4,00
	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990853519		80,89	97,68	97,68	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.a 10 ml	5909990852314	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	53,95	66,81	65,12	Cukrzyca	ryczałt	4,89
	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990852413		80,89	97,68	97,68	Cukrzyca	ryczałt	4,00
	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol. po 10 ml	5909990852017		53,95	66,81	65,12	Cukrzyca	ryczałt	4,89
	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990852116		80,89	97,68	97,68	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990246014	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	82,78	99,67	97,68	Cukrzyca	ryczałt	5,99
	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990246717		82,78	99,67	97,68	Cukrzyca	ryczałt	5,99
	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990247011		82,78	99,67	97,68	Cukrzyca	ryczałt	5,99
Insulinum humanum	Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml	5909990672448	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4,00
	Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml	5909990672585		80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4,00
	Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml	5909990672363		80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4,00

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Insulinum humanum	Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991022525	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4,00
	Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991022822		80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulinum isophanum	Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990348923	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	85,88	102,92	97,68	Cukrzyca	ryczałt	9,24
Insulinum isophanum	Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990915019	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	85,68	102,71	97,68	Cukrzyca	ryczałt	9,03
Insulinum aspartum	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.a 3 ml	5909990879915	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	117,77	136,41	97,68	Cukrzyca	ryczałt	42,73
	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3ml	5909990614981		117,77	136,41	97,68	Cukrzyca	ryczałt	42,73
	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.a 3 ml	5909990451814		117,77	136,41	97,68	Cukrzyca	ryczałt	42,73
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol.a 10 ml	5909990008483	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	72,1	85,87	65,12	Cukrzyca	ryczałt	23,95
	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł. a 3 ml OPTIPEN	5909990008575		108,15	126,31	97,68	Cukrzyca	ryczałt	32,63
	Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz.a 3 ml	5909990617197		108,15	126,31	97,68	Cukrzyca	ryczałt	32,63
Insulini injectio neutralis	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990237920	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	84,55	101,53	97,68	Cukrzyca	ryczałt	7,85
	Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990914715		85,68	102,71	97,68	Cukrzyca	ryczałt	9,03
Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990692422	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	115,35	133,87	97,68	Cukrzyca	ryczałt	40,19

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990455010	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	115,35	133,87	97,68	Cukrzyca	ryczałt	40,19
	Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990455614		115,35	133,87	97,68	Cukrzyca	ryczałt	40,19
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990915613	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	85,68	102,71	97,68	Cukrzyca	ryczałt	9,03
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990238323	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	89,68	106,92	97,68	Cukrzyca	ryczałt	13,24
	Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990347124		90,94	108,24	97,68	Cukrzyca	ryczałt	14,56
	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990348121		90,94	108,24	97,68	Cukrzyca	ryczałt	14,56
	Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991022921		80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4,00
	Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991023027		80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4,00
	Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991023126		80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4,00
	Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991023324		80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4,00

Insulinum detemirum	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j/ml	5 wkł.a 3ml (Penfil)	5909990005741	14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insulin	219,91	249,02	242,64	Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq$ 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO)	30%	79,17
---------------------	--	----------------------	---------------	--	--------	--------	--------	---	-----	-------



w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Insulinum glargine	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3ml	5909990617555	14.3, Hormony trzustki długodziałające analogi insulin	213,84	242,64	242,64	Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq$ 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO)	30%	72,79
	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar)	5909990895717		213,84	242,64	242,64		30%	72,79

[Źródło: obwieszczenie MZ]