



Rekomendacja nr 211/2014

z dnia 8 września 2014 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Invokana,
kanaglifozyna, tabl. powl., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991096106;
Invokana, kanaglifozyna, tabl. powl., 300 mg, 30 tabl., EAN
5909991096168; we wskazaniach: leczenie dorosłych pacjentów z
cukrzycą typu 2, u których kanagliflozyna może być zastosowana:**

- 1. 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/m²;**
- 2. w 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 kg/m²**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych Invokana, kanaglifozyna, tabl. powl., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991096106; Invokana, kanaglifozyna, tabl. powl., 300 mg, 30 tabl., EAN 5909991096168; we wskazaniach: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanagliflozyna może być zastosowana:

1. 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/m²;
2. w 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 kg/m².

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Invokana, kanaglifozyna, tabl. powl., 100 mg, 30



tabl., EAN 5909991096106; Invokana, kanagliflozyna, tabl. powł., 300 mg, 30 tabl., EAN 5909991096168, we wskazaniu: 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 ≥ 35 kg/m²,
- w 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 ≥ 35 kg/m².

Wyniki badań klinicznych, ocenionych jako wysokiej jakości, dowodzą co najmniej nie mniejszej skuteczności kanagliflozyny w porównaniu z komparatorami, w odniesieniu do większości ocenianych punktów końcowych.

Należy jednak zaznaczyć, że żadne z badań nie objęło pacjentów z BMI ≥ 35 kg/m², a tylko w dwóch istniała możliwość wyodrębnienia subpopulacji z poziomem HbA1c $\geq 8\%$, czyli populacji w pełni zgodnej z wnioskiem refundacyjnym.

Oceniając profil bezpieczeństwa kanagliflozyny należy podkreślić, że jej stosowanie obarczone jest ryzykiem występowania zakażeń bakteryjnych i grzybiczych dróg moczopłciowych z dużą częstością.

Wnioskowany produkt leczniczy finansowany jest tylko w 4 krajach europejskich, przy czym w żadnym z krajów o PKB zbliżonym do uzyskiwanego w Polsce.

Produkt leczniczy Invokana został dopuszczony do obrotu na terenie UE niespełna rok temu (15 listopada 2013 r.) i wiedza na jego temat jest niepełna, stąd jego finansowanie ze środków publicznych Prezes Agencji uważa za przedwczesne.

Przedmiot wniosku

Wnioskodawca, we wnioskach 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: 1. 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 ≥ 35 kg/m²; 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 ≥ 35 kg/m², gdzie zadeklarował 30% poziom odpłatności, wniósł o utworzenie nowej grupy limitowej, w której produkt leczniczy Invokana w dawce 300 mg będzie wyznaczał podstawę limitu finansowania oraz zaproponował cenę zbytu netto dla produktu Invokana, tabl. powł., 30 tabl., 100 mg, kod EAN: 5909991096106 – [redacted]; a dla produktu Invokana, tabl. powł., 30 tabl., 300 mg, kod EAN: 5909991096168 – [redacted]. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka.

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 insulinoniezależną) 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.

Opis wnioskowanego świadczenia

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 (RT_G) i w ten sposób zwiększa UGE (wydzielanie glukozy do moczu), co skutkuje u pacjentów z cukrzycą typu 2 zmniejszeniem podwyższonego stężenia glukozy w tym niezależnym od insuliny mechanizmie.

Zwiększenie UGE przez hamowanie SGLT-2 przekłada się także na działanie moczopędne, z działaniem osmotycznym prowadzącym do zmniejszenia skurczowego ciśnienia krwi; zwiększenie UGE związane jest też z wydatkiem kalorii i zmniejszeniem masy ciała, co wykazano w badaniach u pacjentów z cukrzycą typu 2.

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 $\geq 35 \text{ kg/m}^2$,
- 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 $\geq 35 \text{ kg/m}^2$.

Wskazanie rejestracyjne jest szersze od wnioskowanego: produkt Invokana jest zarejestrowany 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.

Alternatywna technologia medyczna

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 trójlekowej.

Skuteczność kliniczna

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 ≥ 35 oraz u których leczenie metforminą i/lub pochodną sulfonilomocznika okazało się nieskuteczne, wykorzystano dane pochodzące z 6 randomizowanych wielośrodkowych badań klinicznych z zaślepieniem, z których 5 to badania III fazy a jedno - badanie 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 z nich charakteryzują się wysoką jakością (4 lub 5 pkt) mierzoną według skali Jadad.

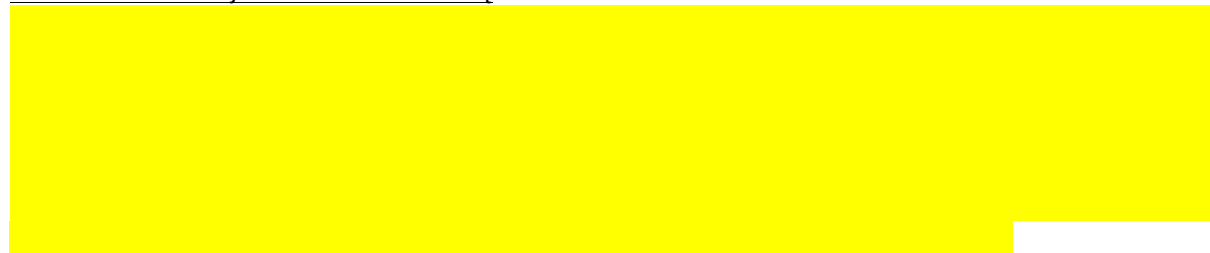
Ponadto, do analizy efektywności klinicznej włączono osiem randomizowanych badań eksperymentalnych, które umożliwiły wnioskodawcy stworzenie sieci porównań, służących do przeprowadzenia porównania pośredniego wnioskowanej technologii i insuliny glargine, będącej komparatorem wymaganym (dla której nie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

. Wymienione powyżej badania kliniczne nie spełniają jednak wszystkich predefiniowanych kryteriów włączenia do przeglądu, zgodnych z wnioskiem refundacyjnym. Spośród analizowanych prób eksperymentalnych, żadna nie poddawała terapii wyłącznie chorych ze średnim poziomem BMI ≥ 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 ≥ 30 kg/m² 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.

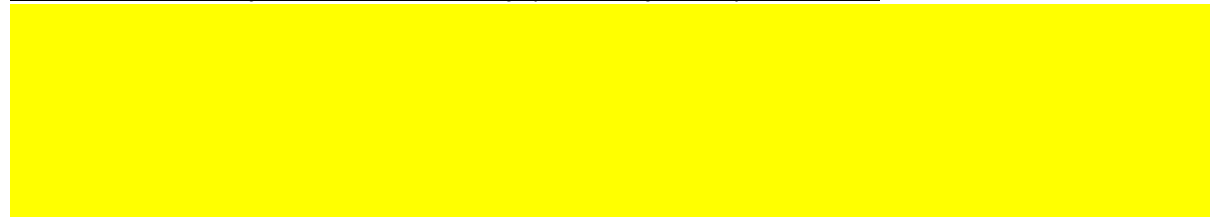
Z powodu braku danych dotyczących skuteczności CANA w populacji zgodnej z wnioskiem refundacyjnym (BMI ≥ 35 kg/m² oraz HbA1c $\geq 8\%$), co stanowi istotne ograniczenie wykorzystania zidentyfikowanych badań w analizie skuteczności przedmiotowej technologii, wnioskowanie w tym zakresie oparto na nieopublikowanych wynikach analizy warstwowej przeprowadzonej w populacji zbliżonej do docelowej (BMI ≥ 30 kg/m² oraz HbA1c $\geq 8\%$), dostarczonych przez wnioskodawcę. Dane pozwalające na bezpośrednie porównanie CANA z wymaganymi komparatorami dostępne były wyłącznie w populacji osób po niepowodzeniu leczenia MET stosowaną w monoterapii. Z kolei w populacji po niepowodzeniu leczenia MET+SU nie odnaleziono badań porównujących CANA z insulinoterapią prostą, stanowiącą główny komparator w warunkach polskich. Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii ogółem posiadają ograniczoną wartość merytoryczną z uwagi na różnice w definiowaniu punktu końcowego, ponadto w badaniach włączonych do porównania pośredniego dla insulinoterapii prostej ramiona otrzymujące insulinę nie podlegały zaślepieniu.

Podgrupa osób otyłych (BMI ≥ 30 kg/m²) 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. Znamiennej 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 sulfonylomocznika

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 sulfonylomocznika

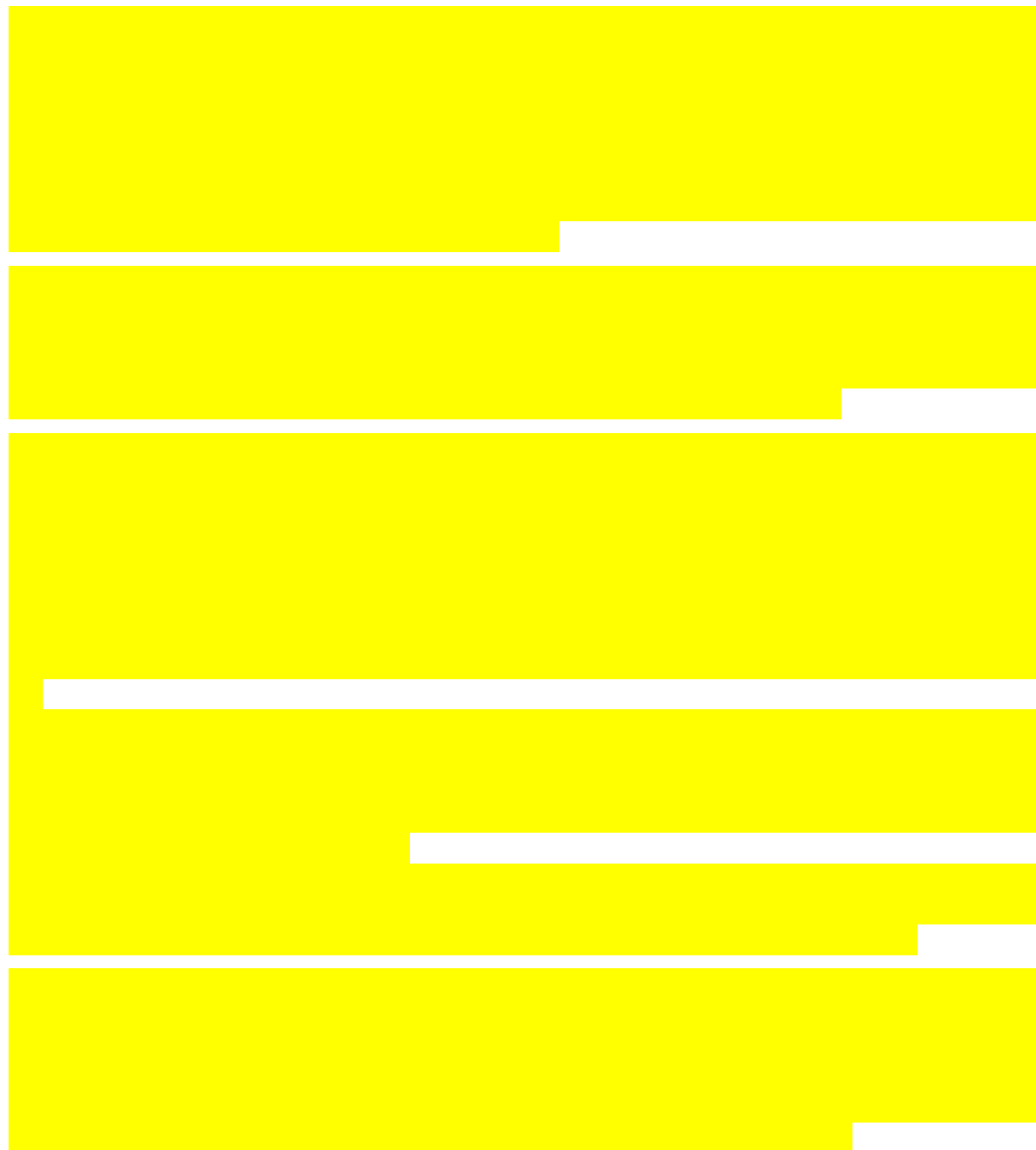
CANA 100 oraz CANA 300 w terapii skojarzonej z MET±SU wykazuje znamienne statystycznie wyższą korzyść kliniczną w porównaniu do PLC w zakresie wszystkich z ocenianych punktów końcowych. Po 18 tygodniach obserwacji CANA wykazuje wyższość pod względem odsetka osób uzyskujących poziom HbA1c < 7% oraz <6,5%,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

CANA vs. SITA w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika

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 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 porównania pośredniego metodą MTC



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).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentów dzielenia ryzyka.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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 sulfonylomocznika (MET + SU).

Analizę przeprowadzono w oparciu o dane dla populacji szerszej niż populacja wnioskowana. 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 przeprowadzonej analizy ekonomicznej jest obarczone 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.

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty insulinoterapii i doustnych leków przeciwcukrzycowych; koszty powikłań. 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 niemedycejskich 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.

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 wielokierunkowej analizy wrażliwości dla proggu opłacalności na poziomie 111 381 PLN wskazują, że prawdopodobieństwa opłacalności terapii CANA w CANA+MET vs SU+MET, CANA+MET vs DPP-4+MET, CANA+MET+SU vs NPH+MET+SU, CANA+MET+SU vs DPP-4+MET+SU, niezależnie od dawki i perspektywy mieszczą się w przedziale od 50 do 57 %.

Cena progowa:

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 – ██████████.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Analiza kliniczna zawiera badania randomizowane dowodzące wyższości leku nad alternatywnymi technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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 ≥ 35 kg/m² oraz z HbA1c $\geq 8\%$ po niepowodzeniu wcześniejszej terapii metforminą lub leczenia skojarzonego metforminą i pochodną sulfonylomocznika.

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.

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. 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, stąd cechowały się one dużą niespójnością. Dla oceny dynamiki wzrostu liczby pacjentów z cukrzycą wykorzystano dane z Wojewódzkich Ośrodków Ochrony Zdrowia, dotyczące chorobowości cukrzycy ogółem, bez wyróżnienia cukrzycy typu 2. Częstość rozpoczynania insulinoterapii (u 18,42% pacjentów na rok) zaczerpnięto z kanadyjskiego badania Shah 2005, uznając polskie źródło za niewiarygodne. 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.

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.

Populację pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) oszacowano na 21 430 osoby w roku 2015 (5 237 w ramach terapii dwulekowej oraz 16 194 w ramach terapii trójlekowej) oraz 35 622 osoby w roku 2016 (7 706 w ramach terapii dwulekowej oraz 27 916 w ramach terapii trójlekowej).

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 podgrupie pacjentów kwalifikujących się do terapii trójlekowej 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 podgrupie 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

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentu dzielenia ryzyka.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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 wziewnych 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.

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).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

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, GMMMG 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.

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 metforminą 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. Pozostałe dwa kraje finansujące Invokaną to Niemcy i Szwajcaria.

Rozpatrywany lek nie jest finansowany ze środków publicznych w żadnym kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*, i tylko w dwóch takich krajach jest dostępny na rynku (Słowenia i Portugalia).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 07.07.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-14713-23/MS/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leków Invokana (kanagliflozyna), tabl. powł., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991096106; Invokana (kanagliflozyna), tabl. powł., 300 mg, 30 tabl., EAN 5909991096168; we wskazaniach leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanagliflozyna może być zastosowana: 1. 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/m²; 2. 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/m², na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowisk Rady Przejrzystości nr 262/2014 z dnia 8 września 2014 r. w sprawie oceny leku Invokana (kanagliflozyna) (EAN: 5909991096106) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2 oraz 263/2014 z dnia 8 września 2014 r. w sprawie oceny leku Invokana (kanagliflozyna) (EAN: 5909991096168) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 262/2014 z dnia 8 września 2014 r. w sprawie oceny leku Invokana (kanagliflozyna) (EAN: 5909991096106) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2.

2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 263/2014 z dnia 8 września 2014 r. w sprawie oceny leku Invokana (kanagliflozyna) (EAN: 5909991096168) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2.
3. 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 AOTM-OT-4350-27/2014.