



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Invokana (kanagliflozyna)
we wskazaniu**

leczenie pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat,
z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii
skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię
z wyłączeniem insuliny

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.19.2018

Data ukończenia: 28.11.2018

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen-Cilag International NV).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Janssen-Cilag International NV o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen-Cilag International NV

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. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AGi	inhibitor α -glukozydazy
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DM2	cukrzyca typu 2 (łac. diabetes mellitus typi 2)
DPP-4	inhibitor dipeptydylopeptydazy
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FPG	Stężenie glukozy w osoczu na czczo (ang. fasting plasma glucose)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GLP-1	agonista peptydu glukagonopodobnego typu 1
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	hemoglobina glikowana
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)

InsGLAR	insulina glargine
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KAN	kanagliflozyna
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LAA	długodziałające analogi insuliny
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211, z późn. zm.)
LSM	średnia najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean)
LSMD	różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean difference)
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MET	metformina
UGE	wydzielanie glukozy do moczu (ang. Urinary Glucose Excretion)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	Narodowa Służba Zdrowia (ang. National Health Service)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIK	Najwyższa Izba Kontroli
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PPG	stężenie glukozy poposiłkowej (ang. postprandial glucose)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
SGLT-2	Inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TZD	tiazolidynedion
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	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 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane/stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	23
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.

4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
4.3.	Komentarz Agencji	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	45
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	45
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	45
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	45
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	46
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	48
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	49
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	52
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	52
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	52
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	53
5.4.	Komentarz Agencji	53
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	54
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	54
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	54
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	56
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	58
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	59
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	60
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	62
10.	Kluczowe informacje i wnioski	63
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	65
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	68
13.	Źródła.....	69
14.	Załączniki.....	71

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 27.09.2018 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.3501.2018.3.KZ

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Invokana (kanagliflozyna) 100 mg, 30 tab. powlekanych, EAN 5909991096106
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny.
-

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Ryczałt
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Invokana (kanagliflozyna) 100 mg, tabletki powlekane, blister 30 tabl. -
-
-
-
-

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

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

Wnioskodawca

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 27.09.2018 r., znak PLR.4600.3501.2018.3.KZ (data wpływu do AOTMiT 27.09.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Invokana (kanagliflozyna) 100 mg, tabletki powlekane, 30, tabl. EAN 5909991096106

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 26.10.2018 r., znak OT.4330.19.2018.KD.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 21.11.2018 r., przy czym równolegle wnioskodawca przekazał dostęp do zewnętrznego modelu ekonomicznego. Uzupełnione analizy spełniały wymagania minimalne określonego w ww. rozporządzeniu.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Invokana (kanagliflozyna) stosowanego w leczeniu pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny, [REDACTED] Warszawa 2018 r. (wersja 1.1 przekazana w ramach uzupełnień)
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Invokana (kanagliflozyna) stosowanego w leczeniu pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny, [REDACTED], Warszawa 2018 r. (wersja 1.0)
- Analiza ekonomiczna dla leku Invokana (kanagliflozyna) stosowanego w leczeniu pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny [REDACTED] Warszawa 2018 r. (wersja 1.0)
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Invokana (kanagliflozyna) stosowanego w leczeniu pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny, [REDACTED] Warszawa 2018 r. (wersja 1.0)
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Invokana (kanagliflozyna) stosowanego w leczeniu pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny, [REDACTED], Warszawa 2018 r. (wersja 1.0)
- Aneks do raportu HTA dla leku Invokana (kanagliflozyna) stosowanego w leczeniu pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny, Warszawa 2018 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Invokana (kanagliflozyna) 100 mg, tabletki powlekane, 30, tabl. EAN 5909991096106
Kod ATC	A10bx11
Substancja czynna	Kanagliflozyna
Wnioskowane wskazanie	Leczenie pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny.
Dawkowanie	100 mg
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Transporter SGLT2, wyrażony w kanalikach nerkowych, w głównej mierze warunkuje wchłanianie zwrotne przesączonej glukozy ze światła kanalików. U pacjentów z cukrzycą występuje zwiększone zwrotne wchłanianie glukozy w nerkach, co może wpływać na utrzymujące się podwyższone stężenia glukozy. Kanagliflozyna jest doustnym czynnym inhibitorem SGLT2. Poprzez hamowanie SGLT2, kanagliflozyna zmniejsza resorpcję przesączonej glukozy i zmniejsza próg nerkowy dla glukozy (RTG) i w ten sposób zwiększa UGE, co skutkuje u pacjentów z cukrzycą typu 2 zmniejszeniem podwyższonego stężenia glukozy w tym niezależnym od insuliny mechanizmie. Zwiększenie UGE przez hamowanie SGLT2 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. Działanie kanagliflozyny zwiększające UGE bezpośrednio zmniejszające glikemię jest niezależne od insuliny. W badaniach klinicznych kanagliflozyny stwierdzono poprawę wskaźnika HOMA beta-cell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta) oraz poprawę odpowiedzi wydzielniczej komórek beta po obciążeniu mieszanym pokarmem.

Do obrotu na terenie UE dopuszczone są również opakowania zawierające:

- Invokana (kanagliflozyna) 100 mg, tabletki powlekane, 10 tabl., EU/1/13/884/001,
- Invokana (kanagliflozyna) 100 mg, tabletki powlekane, 90 tabl., EU/1/13/884/003,
- Invokana (kanagliflozyna) 100 mg, tabletki powlekane, 100 tabl., EU/1/13/884/004,
- Invokana (kanagliflozyna) 300 mg, tabletki powlekane, 10 tabl., EU/1/13/884/005,
- Invokana (kanagliflozyna) 300 mg, tabletki powlekane, 30 tabl., EU/1/13/884/006,
- Invokana (kanagliflozyna) 300 mg, tabletki powlekane, 90 tabl., EU/1/13/884/007,
- Invokana (kanagliflozyna) 300 mg, tabletki powlekane, 100 tabl., EU/1/13/884/008.

Źródło: ChPL Invokana

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	15/11/2013 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Invokana jest wskazany do stosowania u dorosłych z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2 jako terapia wspomagająca dietę i ćwiczenia fizyczne: - w monoterapii, gdy nie można zastosować metforminy z powodu braku tolerancji lub przeciwwskazań. - w leczeniu skojarzonym z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	<u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</u> Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Invokana

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Invokana (kanagliflozyna), podlegał ocenie przez AOTMiT w 2014 r., w kategorii dostępności refundacyjnej: w aptece na receptę, 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 \geq 35 kg/m²,
- 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/m².

W tabeli poniżej, umieszczono informacje dotyczące wydanych rekomendacji Agencji.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 262 z dnia 8 września 2014 r.</p> <p>Invokana (kanagliflozyna), tabl. powł., 30 tabl., 100 mg</p>	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Należy zaznaczyć, że żadne z badań nie objęło pacjentów z BMI \geq35kg/m², a tylko w dwóch istniała możliwość wyodrębnienia subpopulacji z poziomem HbA1c\geq8%, czyli populacji w pełni zgodnej z wnioskiem refundacyjnym. Skuteczności kanagliflozyny dowiodło także 8 randomizowanych badań eksperymentalnych, które pozwoliły na przeprowadzenie porównania pośredniego wnioskowanej technologii z insuliną glargine. W badaniach tych nie stwierdzono jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy kanagliflozyna w dawce 300 mg a insulinoterapią prostą. Rada zwraca uwagę na wysokie obciążenie budżetu NFZ, związane z ewentualnym finansowaniem leku ze środków publicznych, oraz na to, że lek finansowany jest tylko w 4 krajach europejskich, przy czym w żadnym z krajów o zbliżonym do Polski PKB.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 263 z dnia 8 września 2014 r.</p> <p>Invokana (kanagliflozyna), tabl. powł., 30 tabl., 300 mg</p>	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Należy zaznaczyć, że żadne z badań nie objęło pacjentów z BMI \geq35kg/m², a tylko w dwóch istniała możliwość wyodrębnienia subpopulacji z poziomem HbA1c\geq8%, czyli populacji w pełni zgodnej z wnioskiem refundacyjnym. Skuteczności kanagliflozyny dowiodło także 8 randomizowanych badań eksperymentalnych, które pozwoliły na przeprowadzenie porównania pośredniego wnioskowanej technologii z insuliną glargine. W badaniach tych nie stwierdzono jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy kanagliflozyna w dawce 300 mg a insulinoterapią prostą. Rada zwraca uwagę na wysokie obciążenie budżetu NFZ, związane z ewentualnym finansowaniem leku ze środków publicznych, oraz na to, że lek finansowany jest tylko w 4 krajach europejskich, przy czym w żadnym z krajów o zbliżonym do Polski PKB.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 211/2018 z dnia 8 września 2014 r.</p>	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>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 HbA_{1c} $\geq 8\%$, czyli populacji w pełni zgodnej z wnioskiem refundacyjnym. Stosowanie kanagliflozyny 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.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Invokana (kanagliflozyna) 100 mg, opakowanie po 30 tabletek – [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	Ryczałt
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny.
--	--

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Analitycy nie zgłaszają uwag względem [redacted], kategorii refundacyjnej, grupy limitowej i poziomu odpłatności. Wnioskowane wskazanie jest zawężone w stosunku do zarejestrowanego i obejmuje chorych na DM2 w wieku od 18 lat, u których można zastosować kanagliflozynę w ramach terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię, z wyłączeniem insuliny.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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 niewydolności różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.

Źródło: Szczeklik 2017

Etiologia i patogeneza

W cukrzycy typu II wydzielanie insuliny zostaje zachowane, ale jest niedostateczne w stosunku do potrzeb, z uwagi na oporność tkanek na jej działanie.

Głównymi czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy typu II są:

- predyspozycje genetyczne: występowanie choroby w rodzinie,
- czynniki środowiskowe: nadwaga oraz otyłość (zwłaszcza brzuszna), mała aktywność fizyczna, nieodpowiednia dieta (uboga w błonnik, warzywa oraz owoce, zawierająca duże ilości węglowodanów i tłuszczów).

Źródło: Szczeklik 2017, Moczulski 2010

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Cukrzyca typu II jest chorobą o dynamicznym przebiegu, postępującym od dominującej insulinooporności przez kompensacyjną hiperinsulemię, do wyczerpania możliwości wydzielniczych komórek β . W początkowym okresie rozwoju cukrzycy typu 2 zmniejszona wrażliwość na insulinę jest kompensowana coraz intensywniejszym jej wydzielaniem przez komórki β . Jeżeli z insulinoopornością uwarunkowaną genetycznie lub środowiskowo współistnieje uwarunkowany wielogenowo defekt wydzielania insuliny, to stosunkowo szybko dochodzi do wyczerpania rezerw wydzielniczych komórek β . Jeżeli sprawność wydzielnicza komórek β jest duża, hiperinsulinomia może utrzymywać się długo i sprzyjać powstawaniu miażdżycy. Ryzyko zachorowania na cukrzycę typu II, rośnie wraz z wiekiem.

Do głównych objawów zalicza się: osłabienie, spadek masy ciała, zwiększone oddawanie moczu, nadmierne pragnienie.

Źródło: Szczeklik 2017

Powikłania

Ostre powikłaniami cukrzycowe to: kwasica i śpiączka ketonowa, zespół hiperglikemiczno-hipersomalny, kwasica mleczanowa, hipoglikemia polekowa.

Przewlekłe powikłania cukrzycowe są głównym wyzwaniem współczesnej diabetologii. Trudności w osiągnięciu kryteriów wyrównania cukrzycy powodują, że nie udaje się w pełni zapobiegać rozwojowi powikłań.

Dzieli się je na:

1. Mikronaczyniowe:
 - nefropatia (prowadząca do schyłkowej niewydolności nerek),
 - retinopatia cukrzycowa (z niebezpieczeństwem utraty wzroku),
 - neuropatia obwodowa (prowadząca do owrzodzenia stopy) oraz autonomiczna (wywołuje objawy ze strony układu pokarmowego, moczowo-płciowego oraz krążenia).
2. Makronaczyniowe:
 - udar mózgu,
 - zawał mięśnia sercowego,
 - choroby miażdżycowa tętnic obwodowych.

Źródło: Moczulski 2010

Diagnostyka

Ze względu na skąpoobjawowy lub bezobjawowy przebieg rozpoznanie powinno ustalać się za pomocą badań laboratoryjnych:

- hiperglikemia (przygodna, na czczo lub po obciążeniu glukoza),
- glikozuria (niekiedy),
- przeciwciała przeciwwyspowe w cukrzycy typu I; przeciwciała anty-GAD charakterystyczne dla cukrzycy LADA,

- stężenie peptydu C w surowicy – zmniejszone lub nieoznaczalne w cukrzycy typu I, zwiększenie w początkowej fazie cukrzycy typu II, gdy dominuje insulinooporność i zwiększa się wydzielanie insuliny, natomiast zmniejszone po wyczerpaniu rezerw wydzielniczych komórek β ,
- zaburzenia lipidowe – zwiększone stężenia cholesterolu całkowitego, LDL i triglicerydów, zmniejszone stężenie cholesterolu HDL,
- ciała ketonowe w moczu lub ich zwiększone stężenie w surowicy (w kwasicy ketonowej).

Stan zwiększonego ryzyka wystąpienia cukrzycy rozpoznaje się na podstawie przynajmniej jednej z poniższych nieprawidłowości:

- nieprawidłowa glikemia na czczo w przedziale 5,6–6,9 mmol/l (100–125 mg/dl),
- nieprawidłowa tolerancja glukozy – glikemia po doustnym obciążeniu glukoza 75 g glukozy w przedziale 7,8–11 mmol/l (140–199 mg/dl).

Cukrzycę rozpoznaje się w 4 sytuacjach:

- przygodna glikemia $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) z typowymi objawami hiperglikemii (wzmoczone pragnienie, wielomocz, osłabienie),
- przygodna glikemia $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) bez typowych objawów hiperglikemii i jednokrotnie (innego dnia) glikemia na czczo ≥ 7 mmol/l (126 mg/dl),
- 2-krotnie (oznaczona w innych dniach) glikemia na czczo ≥ 7 mmol/l (126 mg/dl),
- glikemia w 120 min po doustnym obciążeniu 75 g glukozy $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl).

Źródło: Szczeklik 2017

Leczenie

Leczenie cukrzycy jest kompleksowe i wymaga zastosowania kilku, a czasem wszystkich niżej wymienionych metod równocześnie. Należą do nich:

- edukacja terapeutyczna,
- leczenie dietetyczne,
- wysiłek fizyczny,
- leczenie farmakologiczne: doustnymi lekami hipoglikemizującymi; lekami działającymi na układ inkretynowy; insuliną,
- zwalczanie czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, zwłaszcza nadciśnienia tętniczego i zaburzeń gospodarki lipidowej,
- leczenie powikłań cukrzycy.

Postępowanie nefarmakologicznie jest tak samo ważne jak farmakologia i jest niezbędne w każdym typie cukrzycy. Polega na wdrażaniu prozdrowotnego stylu życia (inaczej terapeutycznego stylu życia), obejmującego urozmaiconą dietę, regularne podejmowanie aktywności fizycznej, unikanie picia alkoholu, niepalenie papierosów, a także dbanie o optymalny czas snu i unikanie stresu.

Źródło: Szczeklik 2017

Pod pojęciem celów leczenia cukrzycy należy rozumieć uzyskanie wartości docelowych w zakresie:

- glikemii ($HbA1c \leq 7\% \leq 53$ mmol/mol),
- ciśnienia tętniczego (140/90 mmHg),
- lipidogramu:
 - u wszystkich chorych na cukrzycę typu 1 ze zwiększonym wydalaniem albumin z moczem i/lub upośledzoną czynnością nerek zalecane jest stosowanie statyny w celu redukcji LDL-C o co najmniej 50% niezależnie od wyjściowego stężenia LDL-C;
 - u chorych na cukrzycę typu 2 z chorobą sercowo-naczyniową lub przewlekłą chorobą nerek oraz > 40. roku życia bez choroby sercowo-naczyniowej, ale z obecnymi czynnikami ryzyka (1 lub więcej) lub powikłaniami narządowymi zalecane jest leczenie hipoglikemizujące z celem dla LDL-C < 70 mg/dl (1,8 mmol/l);
 - u chorych na cukrzycę typu 2 bez powikłań i bez innych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych docelowe stężenie LDL-C wynosi < 100 mg/dl (2,6 mmol/l).
- masy ciała ($BMI < 25$ kg/m²).

Ogólnie we współczesnej diabetologii obowiązuje zasada daleko posuniętej indywidualizacji celów i intensyfikacji terapii. U każdego chorego na cukrzycę, zwłaszcza cukrzycę typu 2, określając cele i dokonując wyboru strategii terapeutycznej, należy uwzględnić postawę pacjenta i spodziewane zaangażowanie w leczenie (także osób z jego otoczenia), stopień ryzyka wystąpienia hipoglikemii i jej ewentualne konsekwencje (poważniejsze u osób w starszym wieku, z uszkodzonym układem krążenia i/lub nerwowym), czas trwania cukrzycy, oczekiwaną długość życia, występowanie poważnych powikłań naczyniowych cukrzycy i istotnych chorób towarzyszących, stopień edukacji pacjenta oraz relacje korzyści i ryzyka uzyskania określonych wartości docelowych terapii. W niektórych sytuacjach (np. przy obecności zaawansowanych powikłań, w starszym wieku) wyznaczone cele leczenia należy osiągać stopniowo, w ciągu kilku (2–6) miesięcy.

Źródło: PTD 2018

Epidemiologia

W Polsce na cukrzycę choruje ok 9% populacji między 20 a 79 r.ż. W 90-95% przypadków jest to cukrzyca typu II.

Źródło: Moczulski 2010

Rokowanie

Najistotniejszy wpływ na rokowanie w cukrzycy typu II mają powikłania sercowo-naczyniowe. Chociaż cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, to w razie wystąpienia powikłań makroangiopatycznych intensywne leczenie hipoglikemizujące nie przynosi tak istotnych korzyści jak leczenie nadciśnienia tętniczego. Dlatego większej wagi nabiera rozpoznawanie stanu przedcukrzycowego i postępowanie behawioralne, mające udowodnioną skuteczność w zapobieganiu lub opóźnianiu rozwoju cukrzycy typu 2. Nie oceniono dotychczas wpływu wieloletniej ścisłej kontroli glikemii rozpoczynanej u chorych bez makroangiopatii na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych, ale wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu, nawet jeśli w przebiegu bardziej zaawansowanej cukrzycy wyrównanie glikemii nie różniło się od osiąganego w grupie kontrolnej. Tak więc dobre wyrównanie glikemii, obok właściwego leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, pozostaje ważnym celem postępowania u tych chorych.

Źródło: Szczeklik 2017

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Analicyści Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie populacji docelowej. Otrzymano dwie opinie. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie informacji.

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
lek. med. Wanda Urbańska Konsultant Wojewódzka w dz. diabetologii				
Leczenie pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny.	≈5% populacji	ok. 100 tys.	≈30%	Statystyczne + własne
prof. dr hab. n. med. Przemysław Jarosz-Chobot Konsultant Wojewódzka w dz. diabetologii				
Leczenie pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny.	„Brak rejestru Brak właściwych danych”	„Brak rejestru Brak właściwych danych”	„Brak rejestru Brak właściwych danych”	„Brak rejestru Brak właściwych danych”

3.4. Rekomendowane/stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network (GIN) <http://www.g-i-n.net/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>;
- National Health and Medical Research Council (NHRC) <https://www.nhmrc.gov.au/>;
- Prescrire International, <http://english.prescrire.org/en/>;
- Belgian Health Care Knowledge Centre, <https://kce.fgov.be/>;
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) www.guideline.gov/;
- New Zealand Guidelines Group (NZGG) <https://www.health.govt.nz/publications/>;
- Guidelines Central (GC) <http://www.guidelinecentral.com/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <http://www.sign.ac.uk/>;
- Trip Database <https://www.tripdatabase.com/>;
- European Association for the Study of Diabetes (EASD) <https://www.easd.org/>;
- International Diabetes Federation (IDF) <https://www.idf.org/>;
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) <https://cukrzyca.info.pl/>;
- Medycyna Praktyczna (MP) <http://www.mp.pl/>;
- Termedia <http://www.termedia.pl/>;

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26.11.2018 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>American Association Of Clinical Endocrinologist And American College Of Endocrinology AACE/ACE 2017 (USA)</p>	<p>Rekomendacje podkreślają rolę zmiany stylu życia w terapii cukrzycy typu 2, ale wskazują, że zmiany te nie powinny wpływać na opóźnienie włączania farmakoterapii. Docelowe wartości stężenia HbA1c powinny być wyznaczone w sposób zindywidualizowany, uwzględniający wiele czynników, w tym choroby współistniejące. Również dobór leczenia powinien opierać się na indywidualnej analizie charakterystyki pacjenta i właściwości poszczególnych interwencji.</p> <p>Postępowanie w cukrzycy typu 2 (kolejność występowania leków odpowiada hierarchii zaleceń):</p> <ul style="list-style-type: none"> • etap I (HbA1c <7,5%): monoterapia jednym z następujących leków: metformina, agonista GLP-1, inhibitor SGLT-2, tiazolidynedion (zalecana ostrożność), inhibitor α-glukozydazy, pochodna sulfonilomocznika/glinidy (zalecana ostrożność), jeśli brak poprawy po 3 miesiącach - terapia dwulekowa • etap II (wyjściowe HbA1c \geq7,5%) metformina lub inny lek z etapu I + jeden z następujących leków: agonista GLP-1, inhibitor SGLT-2, inhibitor DPP-4, tiazolidynedion (zalecana ostrożność), insulina bazalna (zalecana ostrożność), kolesewelam, bromokryptyna w postaci o szybkim uwalnianiu, inhibitor α-glukozydazy, pochodna sulfonilomocznika/glinidy (zalecana ostrożność), jeśli brak poprawy po 3 miesiącach- terapia trójlekowa • etap III (wyjściowe HbA1c \geq7,5) metformina lub inny lek z etapu I + lek z etapu II + jeden z następujących leków: agonista GLP-1, inhibitor SGLT-2, tiazolidynedion (zalecana ostrożność), insulina bazalna (zalecana ostrożność), inhibitor DPP-4, kolesewelam, bromokryptyna w postaci o szybkim uwalnianiu, inhibitor α-glukozydazy, pochodna sulfonilomocznika/glinidy (zalecana ostrożność), • etap IV jeśli brak poprawy po 3 miesiącach - należy dołączyć lub zintensyfikować insulinoterapię. <p>Jeśli wyjściowy poziom HbA1c > 9,0% i występują objawy cukrzycy – należy rozpocząć insulinoterapię w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi lekami. Jeśli nie występują objawy cukrzycy, należy włączyć leczenie terapią dwu- bądź trójlekową.</p> <p>W rekomendacjach wskazano na potencjalnie korzystny efekt liraglutylu i empagliflozyny w zastoinowej niewydolności serca oraz agonistów GLP-1, tiazolidynedionu w średnich dawkach (możliwy efekt redukcji ryzyka udaru) i kolesewelamu w miażdżycowej chorobie sercowo-naczyniowej.</p> <p><i>Sila rekomendacji i poziom dowodów: brak informacji.</i> <i>Konflikt interesów: część autorów zadeklarowała konflikt interesów.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;">American Diabetes Association ADA 2017 (USA)</p>	<p>Podstawą leczenia cukrzycy na każdym jego etapie jest modyfikacja stylu życia (postępowanie nefarmakologiczne, rozumiane przede wszystkim jako redukcja masy ciała, implementacja zaleceń dietetycznych oraz aktywność fizyczna dostosowana do możliwości i stanu ogólnego pacjenta).</p> <p><u>Monoterapia:</u> lekiem z wyboru jest metformina [A], chyba że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c $\geq 9\%$ – należy rozważyć stosowanie od początku terapii dwulekowej, • HbA1c $\geq 10\%$, glikemia ≥ 300 mg/dL lub istotne objawy kliniczne hiperglikemii – należy rozważyć od początku stosowanie złożonego schematu iniekcyjnego [E]. <p><u>Terapia dwulekowa [A]:</u> schemat leczenia metformina + inne lek spośród wymienionych poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodna sulfonilomocznika, • tiazolidinediony, • inhibitor DPP-4, • agonista receptora GLP-1, • inhibitor SGLT-2, • insulina bazowa. <p><u>Terapia trójlekowa:</u> schemat leczenia metformina + 2 inne leki spośród wymienionych poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodna sulfonilomocznika, • tiazolidinediony, • inhibitor DPP-4, • agonista receptora GLP-1, • inhibitor SGLT-2, • insulina bazowa. <p>Z zastrzeżeniem, iż nie należy łączyć dwóch leków inkretynowych (inhibitorów DPP-4 z agonistami GLP-1 oraz insuliny bazowej z pochodnymi sulfonilomocznika. W doborze konkretnego schematu leczenia decydować powinna indywidualna ocena pacjenta, zwłaszcza w kontekście ryzyka sercowo-naczyniowego [E]. W tym kontekście wytyczne zwracają uwagę na korzystne wyniki badań dotyczących metforminy, liraglutylu i empagliflozyny, a także na potencjalnie korzystny wpływ pioglitazonu i inhibitorów alfa-glukozydazy.</p> <p><u>Złożony schemat iniekcyjny:</u></p> <p>Wyjściowo zwykle metformina +/- inny lek przeciwhiperglikemiczny + insulina bazowa, w przypadku braku zadawalającego wyrównania metabolicznego konwersja do schematu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jak wyżej + 1 iniekcja insuliny szybko działającej przed najbardziej obfitym posiłkiem, • jak wyżej + agonista GLP-1, • zamiana na schemat z zastosowaniem 2 iniekcji mieszanek insulinowych, • indywidualna ocena wskazań do innego schematu insulinoterapii, np. basal-bolus lub 2x iniekcja mieszanki + bolus szybko działającej insuliny przed posiłkiem. <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów:</u> [A], [E].</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała konflikt interesów.</p>
<p style="text-align: center;">Australian Diabetes Society ADS 2016 (Australia)</p>	<p>Lekiem pierwszego wyboru jest metformina (o ile nie jest przeciwwskazana lub nietolerowana).</p> <p>Druga linia terapii: jeżeli po 3 miesiącach leczenia nie osiągnięto poziomu HbA1c $\leq 7\%$ (lub redukcji o min. 0,5%) należy do metforminy dodać jeden z poniższych leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodne sulfonilomocznika, • inhibitor DPP-4, • inhibitor SGLT-2, <p>Trzecia linia terapii po kolejnych 3 mies. jeżeli wcześniejsze leczenie nie przynosi efektu to terapia trójlekowa lub insulinoterapia. Na tym etapie można rozważyć włączenie agonisty receptora GLP-1.</p> <p>Czwarta linia terapii. Jeżeli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjent na terapii trójlekowej: zamiana ≥ 1 leku doustnego na agonistę receptora GLP-1 lub insulinę lub inny lek doustny, • pacjent przyjmuje GLP-1: zmiana na insulinę podstawową lub mieszankę insulinową, • pacjent przyjmuje insulinę bazową: dodanie inhibitora SGLT-2 lub GLP-1 lub wprowadzenie intensywnej insulinoterapii, tzw. basal-bolus, lub prowadzenie terapii w modelu baza-plus (ang. <i>basal-plus</i>). <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów:</u> brak informacji.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften AWMF 2014 (Niemcy)</p>	<p>Zaleca się stosowanie metforminy jako terapii pierwszego rzutu [A]. W przypadku pacjentów, którzy nie tolerują metforminy lub mają przeciwwskazania do jej stosowania zalecane są pochodne sulfonilomocznika [A].</p> <p>Jeżeli wcześniejsze leczenie nie przynosi skutku, jako terapię drugiego rzutu zaleca się włączenie do metforminy jednego z leków: pochodnych sulfonilomocznika, inhibitora DPP-4, inhibitora SGLT-2, pioglitazonu, inhibitora α-glukozydazy lub insuliny bazowej [B].</p> <p>Jako terapię trzeciego rzutu zaleca się włączyć agonistę GLP-1 lub insulinoterapię [B].</p> <p><i>Sila rekomendacji i poziom dowodów:</i> [A], [B]. <i>Konflikt interesów:</i> brak informacji.</p>
<p>Canadian Journal of Diabetes CJD 2013 Kanada</p>	<p>Rekomendacje podkreślają konieczność indywidualizacji terapii.</p> <p>I linia leczenia: jeśli nie istnieją przeciwwskazania – metformina [A, 1A] lub jeden z następujących leków: poch. sulfonilomocznika, inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2, insulina, akarboza, tiazolidynedion.</p> <p>II linia leczenia: należy włączyć metforminę, jeśli nie stosowano jej w I linii leczenia i nie ma przeciwwskazań do jej stosowania. Zazwyczaj do metforminy w II linii leczenia dołączane są poch. sulfonilomocznika. Jeśli pochodne sulfonilomocznika są przeciwwskazane lub są nietolerowane, można zastosować: inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2, GLP-1, insulinę, akarbozę, glitazon [D].</p> <p>III linia leczenia: należy rozważyć terapię potrójną lub dodanie insuliny. Można dołączyć jeden z następujących leków: poch. sulfonilomocznika, inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2, GLP-1, insulina, akarboza, glitazon. Zamiast insuliny NPH, stosowanej łącznie z lekami przeciwhiperglykemicznymi, można stosować długodziałające analogi (detemir lub glargina) w celu obniżenia ryzyka ciężkiej lub nocnej hipoglikemii [A, 1A].</p> <p>IV linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gdy u pacjenta dotychczas stosowano terapię potrójną można zamienić 1 doustny lek hipoglikemizujący na agonistę receptora GLP-1 lub insulinę lub inny lek doustny, • Gdy u pacjenta stosuje się agonistę receptora GLP-1 należy zamienić na/dodać insulinę bazalną lub dwufazową, • Gdy u pacjenta nie stosuje się insuliny, należy dodać inhibitor SGLT-2 lub agonistę receptora GLP-1 lub insulinę bazalną. <p><i>Sila rekomendacji i poziom dowodów:</i> [A], [1A], [D] <i>Konflikt interesów:</i> W wytycznych nie przedstawiono listy zgłoszonych konfliktów interesów. Załączono jednak informacje o sposobie postępowania ze zgłoszonymi przez członków zespołu roboczego konfliktami interesów podczas przygotowywania wytycznych.</p>
<p>International Diabetes Federation IDF 2017 (Międzynarodowe)</p>	<p>Etap I: Monoterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lekiem z wyboru jest metformina. • W przypadku nietolerancji metforminy należy zastosować inny lek obniżający poziom glukozy spośród: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pochodnych sulfonilomocznika (z wyłączeniem glibenklamidu), ○ Inhibitorów α-glukozydazy, ○ inhibitorów DPP-4, • Jeżeli poziom HbA1c utrzymuje się 1-2% powyżej normy należy rozpocząć farmakoterapię od terapii skojarzonej: <ul style="list-style-type: none"> ○ metformina + pochodna sulfonilomocznika (z wyłączeniem glibenklamidu), ○ metformina + lek inkretynowy (inhibitor DPP-4) ○ metformina + inhibitor SGLT-2, • U pacjentów z niestabilną cukrzycą typu 2 z objawami dekomensacji należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od insulinoterapii w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami obniżającymi poziom glukozy. <p>Etap II: Pierwsza intensyfikacja leczenia</p> <p>Terapię na bazie metforminy (lub innej substancji zastosowanej w monoterapii) należy uzupełnić o:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodną sulfonilomocznika (z wyłączeniem glibenklamidu), • inhibitory DPP-4, • inhibitor SGLT-2, • Inhibitor α-glukozydazy • Agonistę receptora GLP-1 (jeżeli priorytetem leczenia jest utrata masy ciała).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Etap III: Druga intensyfikacja leczenia</u> Terapię na bazie metforminy, uzupełnioną wcześniej o dodatkowy lek nieinsulinowy, należy zmodyfikować poprzez dodanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • insuliny bazowej, • agonisty receptora GLP-1 (jeżeli priorytetem leczenia jest utrata masy ciała). <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: brak informacji o sile zaleceń.</i> <i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali konflikt interesów.</i></p>
<p>National Institute for Health and Care NICE 2015 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Etap I: Monoterapia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Podstawą farmakoterapii cukrzycy typu 2 jest monoterapia metforminą. <p>Stopniowe zwiększanie standardowej dawki przez okres kilku miesięcy w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy rozważyć zastąpienie metforminy o standardowym uwalnianiu metforminą o zmodyfikowanym uwalnianiu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku przeciwwskazań do stosowania metforminy lub występowania działań niepożądanych należy rozpocząć terapię lekową: <ul style="list-style-type: none"> o inhibitorami DPP-4, o pioglitazonem (antagonista PPAR-γ), o pochodnymi sulfonilomoczn ka, o w przypadku wybranych chorych do rozważenia zastosowanie inhibitorów SGLT-2. <p><u>Etap II: Pierwsza intensyfikacja leczenia</u> Terapię na bazie metforminy należy uzupełnić o:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory DPP-4, • pioglitazon, • pochodną sulfonilomocznika, • inhibitor SGLT-2 <p>Terapię u pacjentów wyjściowo z przeciwwskazaniami lub nietolerancją metforminy należy zastąpić jednym z wymienionych schematów dwulekowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitor DPP-4 + pioglitazon, • inhibitor DPP-4 + pochodna sulfonilomocznika, • pioglitazon + pochodna sulfonilomocznika. <p>W wybranych przypadkach można rozważyć terapię dwulekową z zastosowaniem jednego z wymienionych powyżej oraz inhibitora SGLT-2.</p> <p><u>Etap III: Druga intensyfikacja leczenia</u> Terapię na bazie metforminy, uzupełnioną wcześniej o dodatkowy lek nieinsulinowy, należy zmodyfikować wg wybranego schematu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metformina + inhibitor DPP-4 + pochodna sulfonilomocznika, • metformina + pioglitazon + pochodna sulfonilomoczn ka. <p>Na tym etapie można także rozważyć rozpoczęcie insulinoterapii lub włączenie do leczenia analogu GLP-1 w przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2 i BMI ≥ 35 kg/m² oraz typowymi psychologicznymi i zdrowotnymi powikłaniami otyłości. Zastosowanie analogów GLP-1 przy BMI < 35 kg/m² można rozważyć także w przypadku przeciwwskazań do insulinoterapii wynikających z trybu pracy lub w przypadku istnienia przewidywalnych dodatkowych korzyści zdrowotnych z redukcji masy ciała. Kontynuacja leczenia analogami GLP-1 uzasadniona jest tylko, jeśli w ciągu 6 mies. uzyskana zostanie zadawalająca odpowiedź metaboliczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • redukcja HbA1c o min. 1 p.p., • redukcja wyjściowej masy ciała o min. 3% w ciągu 6 miesięcy. <p>Pacjenci stosujący jednocześnie insulinę i analogi GLP-1 powinni pozostawać pod nadzorem wielospecjalistycznego zespołu lekarskiego.</p> <p>W wybranych przypadkach również na tym etapie leczenie można rozważyć terapię trójlekową z zastosowaniem jednego z inhibitorów SGLT-2.</p> <p>Alternatywą dla postępowania opisanego powyżej jest rozpoczęcie na tym etapie insulinoterapii.</p> <p>W przypadku nieskuteczności dwulekowego schematu leczenia u pacjentów wyjściowo z przeciwwskazaniami lub nietolerancją metforminy należy wdrożyć insulinoterapię.</p> <p><u>Etap IV: Insulinoterapia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wybór schematu insulinoterapii oraz rodzaju stosowanych insulin należy uzależnić od indywidualnych wskazań,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • przy braku przeciwwskazań lub nietolerancji należy rozważyć kontynuację stosowania metforminy, • należy rozważyć zasadność kontynuacji stosowania innych, poza metforminą, leków przeciwhiperlipidemicznych. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali konflikt interesów.</i></p>
<p>Polskie Towarzystwo Diabetologiczne PTD 2018 (Polska)</p>	<p><u>Najważniejsze rekomendacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MET powinna być lekiem pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia cukrzycy typu 2 (oprócz przypadków, gdy jest źle tolerowana lub przeciwwskazana). [A] • Kiedy monoterapia w maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawkach jest niewystarczająca należy dodać drugi lek doustny, agonistę GLP-1 lub insulinę bazalną. Decyzji nie należy odkładać o czas dłuższy niż 3-6 miesięcy. [A] • Wybór kolejnych leków powinien mieć charakter zindywidualizowany i uwzględniać ich skuteczność, objawy uboczne, wpływ na masę ciała, ryzyko hipoglikemii, cenę oraz preferencje pacjenta. [E] • U pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego, przede wszystkim po zawale, powinno się rozważyć w pierwszej kolejności zastosowanie preparatów o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe. Oprócz MET efekt ten wykazano dla niektórych leków z grupy GLP-1 i jednego leku z grupy SGLT-2. [A] • Postępujący charakter cukrzycy typu 2 powoduje, że terapia insuliną w stopniowo intensyfikowanych modelach jest wskazana u wielu chorych na cukrzycę typu 2. [B] <p><u>Etapy leczenia cukrzycy typu 2:</u></p> <p><u>Etap I (monoterapia)</u> – redukcja masy ciała, ograniczenie kaloryczności posiłków, zwiększenie aktywności fizycznej w połączeniu z przyjmowaniem metforminy. W przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji metforminy możliwe jest stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodna sulfonilomocznika, • inhibitor DPP-4 (zwłaszcza przy współistniejącej otyłości lub/i tendencji do niedocukrzeń), • inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2) (zwłaszcza przy współistniejącej otyłości lub/i tendencji do niedocukrzeń), • agonista PPAR-γ (pioglitazon, przeciwwskazany w niewydolności serca). <p><u>Etap II (terapia doustna skojarzona):</u></p> <p><u>Ila</u> – modyfikacja stylu życia + terapia dwulekowa na bazie metforminy w jednym z przedstawionych poniżej schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metformina + pochodna sulfonilomocznika, • metformina + lek inkretynowy (inhibitor DPP-4 lub agonista receptora GLP-1), • metformina + inhibitor SGLT-2, • metformina + agonista PPAR-γ. <p><u>Ilb</u> - modyfikacja stylu życia + terapia trójlekowa na bazie metforminy (zawsze), do której należy dołączyć leki o różnych mechanizmach działania spośród następujących grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodna sulfonilomocznika, • inhibitor α-glukozydazy (akarboza), • inhibitor DPP-4, • agonista receptora GLP-1, • inhibitor SGLT-2, • agonista PPAR-γ. <p>Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednie przejście z etapu I do etapu III.</p> <p><u>Etap III – (insulinoterapia prosta)</u></p> <p>Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta (insulina bazowa – NPH lub analogi insuliny długodziałających) z ewentualną kontynuacją metforminy (zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze).</p> <p><u>Etap IV – (insulinoterapia złożona)</u></p> <p>Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją leczenia metforminą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metformina + insulina w 2 dawkach (bazowa lub mieszanki insulinowe), • metformina + intensywna insulinoterapia. <p>Przy doborze terapii i kojarzeniu leków należy także kierować się ich wpływem na parametry pozaglikemiczne (ryzyko sercowo-naczyniowe, masę ciała, ryzyko hipoglikemii, gospodarkę lipidową itp.).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>przestrzegając zasady indywidualizacji leczenia. Dane z dużych randomizowanych badań klinicznych wskazują na redukcję śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej w wyniku zastosowania niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów SGLT-2.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: [A], [B], [E]</i></p> <p><i>Konflikt interesów: deklaracja członków Zespołu ds. Zaleceń o potencjalnym konflikcie interesów dostępna jest na stronie internetowej: cukrzyca.info.pl</i></p>
<p>Royal Australian College of General Practitioners RACGP 2016 (Australia)</p>	<p>Leczenie prowadzące do zmniejszenia poziomu HbA1c powinno zostać rozpoczęte od modyfikacji stylu życia. W dalszej kolejności do terapii włączane są leki [A].</p> <p>Algorytm postępowania farmakologicznego w cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>I linia</u>: metformina stanowi pierwszą linię leczenia, chyba że jest przeciwwskazana lub nietolerowana. Alternatywnie u pacjenta można zastosować: sulfonylomocznik, DPP-4, SGLT-2, insulinę, akarbozę lub tiazolidynedion. • <u>II linia</u>: jeżeli metformina nie była podawana w I linii leczenia można ją dodać do terapii (jeśli nie jest przeciwwskazana lub nietolerowana). Sulfonylomocznik jest zwyczajowo pierwszym z leków dodawanych do metforminy. Jeżeli sulfonylomocznik jest przeciwwskazany lub nietolerowany, można rozpocząć terapię innym lekiem: DPP-4, SGLT-2. Alternatywnie można zastosować GLP-1, insulinę, akarbozę, tiazolidynedion, • <u>III linia</u>: należy rozważyć terapię trójlekową lub dodanie agonisty receptora GLP-1 lub insuliny. Alternatywnie można zastosować akarbozę lub tiazolidynedion [B], następnie w zależności od dokonanego wyboru terapii: <ul style="list-style-type: none"> o pacjent na terapii trójlekowej: zamiana ≥ 1 leku doustnego na GLP-1 lub insulinę lub inny lek doustny, o pacjent przyjmuje agonistę receptora GLP-1: dodanie lub zmiana na insulinę podstawową lub mieszankę insulinową, o pacjent przyjmuje insulinę bazową: dodanie inhibitora SGLT-2 lub GLP-1 lub wprowadzenie intensywnej insulinoterapii, tzw. basal-bolus, lub prowadzenie terapii w modelu baza-plus (ang. <i>basal-plus</i>). <p>W wytycznych wskazano również szczegółowe zasady postępowania u pacjentów z ryzykiem sercowo-naczyniowym. Terapia obejmuje leczenie nadciśnienia tętniczego, zmniejszenie poziomu lipidów we krwi i leczenie przeciwzakrzepowe.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: [A], [B]</i></p> <p><i>Konflikt interesów: wytyczne przygotowano zgodnie z polityką konfliktu interesów RACGP.</i></p>
<p>Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN 2017 (Szkocja)</p>	<p>Osiągnięcie poziomu HbA1c $\leq 7\%$ (53 mmol/mol) u pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 zmniejsza ryzyko wystąpienia mikro i makroangiopatii. Poziom HbA1c $\leq 6,5\%$ (48 mmol/mol) może być odpowiedni podczas stawiania diagnozy. Cele terapeutyczne w cukrzycy typu 2 powinny być wyznaczane indywidualnie przy uwzględnieniu stosunku potencjalnych korzyści z terapii do szkód (w szczególności w zakresie hipoglikemii i przyrostu masy ciała).</p> <p>Metformina stanowi pierwszą linię leczenia u chorych z cukrzycą typu 2. U chorych z chorobą sercowo-naczyniową należy rozważyć stosowanie inhibitorów SGLT-2 lub agonisty GLP-1.</p> <p>Etap I: Zmiana stylu życia oraz monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metformina, • pochodne sulfonylomocznika. <p>Etap II: Zmiana stylu życia oraz terapia dwulekowa – włączenie dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodnych sulfonylomocznika, • inhibitora SGLT-2, • pioglitazonu, • inhibitora DPP-4. <p>Etap III: Zmiana stylu życia oraz terapia trójlekowa – włączenie dodatkowego leku z etapu II o innym mechanizmie działania ALBO agonisty GLP-1 (BMI >30 kg/m²) / insuliny bazowej (BMI <30 kg/m²)</p> <p>Etap IV: Zmiana stylu życia oraz sprawdzenie stosowania się do zaleceń lekarskich, następnie dodanie leku z etapu III po konsultacji specjalistycznej. Jeśli wymagana intensyfikacja insulinoterapii (po konsultacji specjalistycznej) dodanie insuliny poposiłkowej lub zmiana na mieszankę insuliny dwufazowej podawanej dwa razy dziennie.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: brak informacji</i></p> <p><i>Konflikt interesów: deklaracja autorów o potencjalnym konflikcie interesów dostępna jest na stronie internetowej: www.sign.ac.uk</i></p>

Siła rekomendacji: [A] – Poparte badaniami z poziomu 1, [B] – Poparte badaniami z poziomu 2, [C] – Poparte badaniami z poziomu 3, [D] – Poparte badaniami z poziomu 4 lub konsensusem.

Poziom siły dowodów: 1A – Metaanalizy, przeglądy systematyczne, wysokiej jakości badania RCT, 1B – Nierandomizowane badania kliniczne lub badania kohortowe z bezsprzecznymi dowodami, 2 – Badania RCT i przeglądy systematyczne, które nie spełniają warunków poziomu 1, 3 - Nierandomizowane badania kliniczne lub badania kohortowe, przeglądy systematyczne badań poziomu 3, 4 – Inne badania.

Poziom dowodów: I – Dowody uzyskane z przeglądów systematycznych i badań poziomu drugiego, II – Dowody uzyskane z randomizowanych badań klinicznych (RCT), III-1 – Dowody uzyskane z badań pseudo-RCT, III-2 – Dowody uzyskane z badań: nierandomizowanych, kliniczno-kontrolnych, kohortowych lub badań ITS z grupą kontrolną, III-3 – Dowody uzyskane z niekontrolowanych badań porównawczych: historycznych badań kontrolnych, dwóch lub więcej badań jednoramiennych, badań ITS bez grupy kontrolnej, IV – Serie przypadków, PP (practice point) – Opinie ekspertów lub komisji eksperckich.

Źródło: aktualizacja na podstawie AWA OT.4350.14.2017

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do pięciu ekspertów klinicznych. Otrzymano dwie odpowiedzi. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii		
lek. med. Wanda Urbańska Konsultant Wojewódzka w dz. diabetologii				
„Sulfonylomoczniki”	60%	40	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
„Biguanidy”	80%	70	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
„DPP4”	30%	35	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
„Flozyny”	20%	70	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
prof. dr hab. n. med. Przemysława Jarosz-Chobot Konsultant Wojewódzka w dz. diabetologii				
„Inne flozyny”	Brak danych	Brak danych	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26.10.2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 105), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są akarboza, metformina, pochodne sulfonylomocznika oraz insuliny, w tym insuliny o przedłużonym uwalnianiu. Szczegółowe informacje znajdują się w załączniku.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><u>Dla terapii dwulekowej KAN + MET – metformina w skojarzeniu z</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodnymi sulfonylomocznika, • inhibitorami DPP-4, • agonistą receptora GLP-1, • innymi niż KAN inhibitorami SGLT-2 • agonistą PPAR-γ; <p><u>Dla terapii trójlekowej KAN + MET + SU –</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • metformina w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika oraz z akarbozą lub insuliną bazową lub • metformina w skojarzeniu z 2 lekami z grupy: pochodnych sulfonylomocznika, inhibitorów DPP-4, agonistów receptora GLP-1, innymi niż KAN inhibitorami SGLT-2 lub agonistów PPAR-γ 	<p>Polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne wskazują, iż w dwulekowej terapii skojarzonej, gdy monoterapia razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają właściwej kontroli glikemii można zastosować opcje terapeutyczne oparte przede wszystkim na MET w terapii skojarzonej z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodnymi sulfonylomocznika; • inhibitorami DPP-4; • agonistą receptora GLP-1; • inhibitorami SGLT-2; • agonistą PPAR-γ. <p>Z kolei, w ramach terapii trójlekowej, zaleca się terapię insuliną w stopniowo intensyfikowanych modelach. Rekomendowana jest insulinoterapia prosta (przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej z ewentualną kontynuacją MET (lub innych leków przeciwcukrzycowych), zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze. Wytyczne wskazują także, że w III etapie leczenia należy rozpocząć leczenie trójlekowe z zastosowaniem MET (najczęściej) i 2 innych leków z wcześniejszych etapów leczenia.</p> <p>Spośród wyżej wymienionych opcji terapeutycznych, w Polsce, w ramach Wykazu leków refundowanych finansowane ze środków publicznych są: metformina, pochodne sulfonylomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd), inhibitory α-glukozydazy (akarboza) oraz insulinoterapia. Należy jednak wziąć pod uwagę, iż wśród pojedynczych leków stosowanych w ramach schematów wielolekowych, mogą znaleźć się także wymienione w wytycznych technologie nierefundowane (np. MET + SU + sitagliptyna). Jak wskazują dane z Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę, wśród leków stosowanych w monoterapii/terapii skojarzonej w praktyce klinicznej w Polsce wymienia się także substancje z grupy agonistów receptora GLP-1 (0,03% chorych), tiazolidynodionów (0,02% chorych), czy inhibitorów DPP-IV (0,16% chorych). Przyczyną tak niskiego rozpowszechnienia ww. leków, prócz braku refundacji, była też krótka obecność tych preparatów na rynku (Rejestr obejmuje dane z lat 2006-2009). W związku z tym, można przypuszczać, iż obecnie odsetek ten może być nieco większy.</p> <p>W związku z powyższym, jako komparatory należy rozpatrzyć terapię z zastosowaniem refundowanych technologii medycznych, tj. MET i SU (porównanie z terapią skojarzoną KAN + MET) lub MET + SU + akarboza/insulina, a bo MET + insulina (porównanie z terapią skojarzoną KAN + MET + SU). Jednakże, do komparatorów należy zaliczyć także substancje lecznicze obecnie nierefundowane w Polsce, zalecane do stosowania w wytycznych klinicznych, z grupy pochodnych sulfonylomocznika (glikwidon), inhibitorów SGLT-2 (dapagliflozyna, empagliflozyna), inhibitorów DPP-4 (sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna,</p>	<p>Wybór komparatorów poprawny.</p> <p>W analizie ekonomicznej porównania przeprowadzono z komparatorami, dla których dostępne były dane kliniczne. W pierwszej kolejności wybierano refundowane komparatory.</p>

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<p>wildagliptyna, alogliptyna), agonistów receptora GLP-1 (eksenatyd, liraglutyd, lksysenatyd), czy agonistów PPAR-γ (pioglitazon), które mogą znaleźć się w schemacie terapeutycznym, obok leków refundowanych.</p> <p>Spośród wyżej wymienionych schematów terapeutycznych, niezasadne zdaje się wskazanie jako komparatora dla terapii KAN + MET + SU, leczenia MET + insuliną. Należy zwrócić uwagę, iż w przypadku chęci zmiany terapii MET + insulina na inną terapię, w tym wypadku trójlekową, konieczne byłaby zamiana insuliny na 2 dodatkowe leki. Wiąże się to z większą modyfikacją terapii chorego niż w przypadku chęci kontynuacji terapii MET + SU i zastosowaniem innego niż dotychczas leku doustnego lub insuliny. Biorąc pod uwagę polskie wytyczne kliniczne, zalecany schemat opiera się na zastosowaniu metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania lub dołączeniu do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednie przejście z etapu 1 do etapu 3. Jak wskazują wytyczne PTD 2017, stosowanie w modelu terapeutycznym inhibitorów SGLT-2, do których należy KAN, zalecane jest w przypadkach, w których modyfikacja stylu życia i insulinoterapia skojarzona ze stosowaniem</p>	

Należy zaznaczyć, że w dalszej części analizy interwencja została zawężona do najczęściej stosowanych skojarzeń KAN + MET oraz KAN + MET + SU.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki niniejszym niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli z cukrzycą typu 2, u których inne produkty lecznicze zmniejszające glikemię w tym insulina stosowane razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają właściwej kontroli glikemii.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy uprzednio nieleczeni, Chorzy rasy azjatyckiej	Wskazanie wnioskowane jest zawężone względem rejestracyjnego, gdyż w przeciwieństwie do rejestracyjnego wyklucza insulinę ze schematu terapii z KAN.
Interwencja	Kanagliflozyna w dawce 100 lub 300 mg/dobę stosowana w terapii dodanej do: <ul style="list-style-type: none"> MET lub MET+ SU. 	Inna niż wymieniona	Dodatkowo należy zauważyć, że określona w kryteriach włączenia do przeglądu interwencja określona jest jako KAN stosowana w skojarzeniu z MET lub MET+SU, natomiast we wniosku określono interwencję jako KAN stosowaną w leczeniu skojarzonym z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy (z wyłączeniem insuliny), bez szczegółowego określenia możliwych do zastosowania substancji. Zgodnie z wyjaśnieniami wnioskodawcy interwencja została zawężona do najczęściej stosowanych skojarzeń, rekomendowanych przez wytyczne kliniczne. Należy dodatkowo zauważyć, że wniosek refundacyjny dotyczy opakowania 100 mg kanagliflozyny.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Dla terapii dwulekowej KAN + MET – metformina w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, inhibitorami DPP-4, agonistami receptora GLP-1, innymi niż KAN inhibitorami SGLT-2 lub agonistami PPAR-γ; Dla terapii trójlekowej KAN + MET + SU – metformina w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika oraz z akarbozą lub insuliną bazową lub metformina w skojarzeniu z 2 lekami z grupy: pochodnych sulfonilomocznika, inhibitorów DPP-4, agonistów receptora GLP-1, innymi niż KAN inhibitorami SGLT-2 lub agonistami PPAR-γ. 	Inna niż wymieniona.	Zgodnie z komentarzem wnioskodawcy, ze względu na dostępność badań porównujących ocenianą interwencję z terapiami całkowicie refundowanymi w Polsce, z przeglądu wnioskodawcy wykluczono m.in. badanie CANTATA-D, oraz Rosenstock 2012, tj. porównania terapii skojarzonej KAN+MET względem terapii MET + nierefundowane obecnie w Polsce inhibitory DPP-4 (sitagliptyna).

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<u>Komentarz wnioskodawcy:</u> w pierwszej kolejności poszukiwane będą badania bezpośrednie* porównujące ocenianą interwencję względem terapii całkowicie refundowanej w Polsce tj. terapii wielolekowej, w której wszystkie stosowane opcje terapeutyczne są w Polsce refundowane.		
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> • stężenie HbA1c (hemoglobina glikowana); • FPG (ang. fasting plasma glucose – stężenie glukozy w osoczu na czczo); • częstość występowania hipoglikemii; • zmiana masy ciała i parametrów składu ciała; • zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi, pulsu i stężenia lipidów; • jakość życia chorych; • stosowanie dodatkowych opcji terapeutycznych np. terapii ratującej; • profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.	Przedstawione punkty końcowe dotyczą przede wszystkim kontroli glikemii i innych zastępczych punktów końcowych. Wskazane przez wnioskodawcę punkty są natomiast zgodne z parametrami, dla których określono wartości docelowe w leczeniu cukrzycy w wytycznych PTD 2018, a ocena stężenia HbA1c jest wskazywana przez inne rekomendacje jako narzędzie kontroli wyrównania glikemii.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa); • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa); • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) – w przypadku braku badań z grupą kontrolną; • Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych z populacji docelowej w grupie. 	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe, analizy post-hoc, analizy zbiorcze (ang. Pooled analysis)	Brak uwag.
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe; publikacje w języku polskim i angielskim	Inne niż wymienione	Brak uwag.

* w przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (jedynie względem terapii wielolekowych całkowicie refundowanych w Polsce)

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych przeszukano podstawowe bazy informacji medycznej: MEDLINE (via Pubmed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library, oraz na stronach i w bazach dodatkowych, m.in. clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu. Wnioskodawca dodatkowo przeprowadził wyszukiwanie badań dla komparatorów. Przegląd systematyczny dla baz danych przeprowadzono 09.04.2018 r. Strategia wyszukiwania była odpowiednio czuła, co zostało zweryfikowane podczas kontrolnego wyszukiwania przez Agencję.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem kwerend dotyczących wnioskowanej interwencji i wskazania – cukrzyca. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań pierwotnych, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez analityków Agencji zidentyfikowano natomiast 1 dodatkowe opracowanie wtórne – EUnetHTA 2014, które mogłyby zostać wykorzystane w analizie klinicznej wnioskodawcy, jako uzupełnienie danych dot. oceny jakości życia - wyniki przedstawiono w rozdziale 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

- **Opracowania wtórne**

W wyniku wyszukiwania wnioskodawca odnalazł 17 przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy, jednak zdecydował się na przedstawienie wyników z przeglądów najlepszej jakości tj. przeglądów spełniających wszystkie kryteria Cook (publikacje Molugulu 2017, Zhong 2016, CADTH 2015, Mearns 2015, Yang 2014 oraz Clar 2012). Należy zauważyć, że wyselekcjonowane przez wnioskodawcę opracowania zostały przez niego ocenione skali AMSTAR2 jako przeglądy niskiej (dodatkowo - przegląd Molugulu 2017 - bardzo niskiej) jakości.

W niniejszej AWA zdecydowano się przedstawić skrótowo wyniki wyłącznie z 1 przeglądu systematycznego z włączonych do AKL wnioskodawcy – Mearns 2015, jako uzupełnienie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania KAN w terapii skojarzonej, w porównaniu z innymi lekami przeciwhiperglykemicznymi dodanymi do terapii MET i SU u chorych na DM2, u których terapia skojarzona MET i SU jest nieskuteczna. Najważniejsze wyniki i wnioski z publikacji przedstawiono w rozdziale 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.

Tym samym, w niniejszym dokumencie odstępiono od przedstawienia wyników pozostałych przeglądów, które w opinii analityków Agencji nie odpowiadają w pełni kryteriom włączenia do przeglądu pod względem populacji, interwencji lub komparatora (Molugulu 2017 - porównanie włącznie z monoterapią MET; Zhong 2016, Yang 2014 – wyniki zbiorcze dla chorych na DM2 ogółem, uwzględnienie badań dla KAN w monoterapii; Clar 2012 – porównanie leków z grupy inhibitorów SGLT-2 w terapii dwu- i trójlekowej u chorych na DM2 łącznie; brak uwzględnienia najnowszych danych dla KAN; dodatkowo, przegląd CADTH 2015 zawierał wyniki wyłącznie z 2 badań, uwzględnionych już w niniejszej AWA. Wyniki z przeglądów systematycznych, uwzględnionych w AKL wnioskodawcy znajdują się w analizie klinicznej wnioskodawcy w rozdziale 3.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych.

- **Opracowania pierwotne**

Do analizy wnioskodawcy włączono następujące badania randomizowane, pozwalające na bezpośrednie porównanie KAN stosowanej w terapii dwu- i trójlekowej z wybranymi komparatorami:

- CANTATA-SU (publikacje Cefalu 2013, Leiter 2015 wraz z suplementami): porównanie **KAN vs. SU** (glimepiryd) w terapii skojarzonej z MET;
- CANTATA-D2 (publikacja Schernthaner 2013 wraz z suplementem i erratą, EMA 2013) porównanie **KAN vs. SITA** (inhibitor DPP-4) w terapii skojarzonej z MET + SU;

oraz badania randomizowane wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego: **KAN + MET +SU vs. InsGLAR + MET +SU**:

- CANTATA-MSU (publikacja Wilding 2013, EMA 2013), porównanie KAN vs. PLC w terapii skojarzonej z MET + SU.

- Russel-Jones 2009, badanie uwzględniające insulinę glargine jako jedno z ramion

Należy zauważyć, że porównanie KAN+MET+SU względem PLC+MET+SU (badanie CANTATA-MSU) zostało w AKL wnioskodawcy przedstawione dodatkowo (pomimo tego, iż PLC nie jest właściwym komparatorem), gdyż umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego - z powodu braku badań *head-to-head* porównujących w sposób bezpośredni kanagliflozynę z insulinoterapią, w terapii trójlekowej w skojarzeniu z MET + SU przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera.

4.1.3.1. **Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy**

W tabeli poniżej skrótowo przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy. Szczegółowe informacje zawarte są w AKL wnioskodawcy.

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
KAN + MET				
CANTATA-SU (Cefalu 2013, Leiter 2015) <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research & Development, LCC.	Rodzaj badania: Wieloośrodkowe, randomizowane, trzyramienne badanie kliniczne III fazy z zaślepieniem i aktywną grupą kontrolną; Opis metody randomizacji: interaktywny system odpowiedzi głosowej lub internetowy; randomizacja w schemacie 1:1:1; Zaślepienie: Tak (podwójne); Skala Jadad: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IIA Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Tak, 157 ośrodków w 19 krajach; Opis utraty chorych z badania: Tak, pełny opis (Liczba utraconych pacjentów z grupy KAN 100: 88; KAN 300: 105, SU: 96) Okres leczenia: 52 tyg. (2 tyg. faza <i>run-in</i> , 52 tyg. faza leczenia, 52 tyg. faza przedłużona) Hipoteza badawcza: <i>non-inferiority</i>	KAN w dawce 100 mg/d + MET vs. KAN w dawce 300 mg/d + MET vs. SU (glimepiryd) w początkowej dawce 1 mg/d, ustalonej indywidualnie do maksymalnego poziomu 6 lub 8 mg (w zależności od zatwierdzonego limitu w kraju, w którym podawano lek) + MET Podczas podwójnie zaślepionego etapu badania chorzy mogli stosować leczenie wspomagające tj. glikemiczną terapię ratunkową pioglitazonem.	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • T2DM; • wiek 18–80 lat; • HbA1c 7,0%–9,5%; • terapia stabilnymi dawkami MET (≥ 2000 mg/dzień lub ≥ 1500 mg/ dzień w przypadku nietolerancji wyższych dawek) przez okres ≥ 10 tyg. • BMI ≥ 22 oraz ≤ 45 kg/m²; • FPG ≤ 15 mmol/l 2 tyg. przed badaniem; • monoterapia MET w momencie skринingu. Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> • >1 epizod ciężkiej hipoglikemii w okresie 6 mies. przed badaniem; • FPG lub SMBG ≥ 15 mmol/l w ≥ 2 pomiarach w okresie wstępnym; • eGFR < 55 ml/min/1,73 m² (lub < 60 ml/min/ 1,73 m² w przypadku niższej dawki MET); • stężenie kreatyniny ≥ 124 μmol/l (kobiety) lub ≥ 155 μmol/l (mężczyźni); • terapia TZD w okresie 16 tyg. przed skринingiem; • historia kwasicy ketonowej lub T1DM; • pacjenci o wcześniejszej ekspozycji lub przeciwwskazaniu/podejrzeniu nadwrażliwości na kanagliflozynę, glimepiryd lub metforminę; • transplantacja trzustki lub komórek β; • historia czynnej retinopatii cukrzycowej, dziedziczny zespół złego wchłaniania glukozy, pierwotny zespół cukromocz nerkowy; • niewydolność nerek wymagająca leczenia immunosupresyjnego w ciągu 12 mies. przed skринingiem lub historia dializy lub przeszczepu nerki. Liczebność populacji (mITT): N= 1452/1450 (ITT/mITT)	Pierwszorzędowy: zmiana HbA1c w 52 tyg. w stosunku do wartości początkowej; Drugorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA1c w 104 tyg. w stosunku do wartości początkowej; • epizody hipoglikemii, • zmiana masy ciała, • odsetek pacjentów z HbA1c $\leq 7,0\%$ • odsetek pacjentów z HbA1c $\leq 6,5\%$, • zmiana FPG, • zmiana SBP, • zmiana DBP, • profil lipidowy; Bezpieczeństwo <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane, • wyniki testów laboratoryjnych, • zakażenia grzybicze narządów płciowych i zakażenia układu moczowego • ocena zdarzeń niepożądanych związanych z diurezą osmotyczną i zubożeniem objętości.

			n=483 (KAN 100) n=485 (KAN 300) n=482 (SU)	
KAN + MET + SU				
Porównanie bezpośrednie				
CANTATA-D2 (Schernthaler 2013) <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research & Development, LCC.	Rodzaj badania: Wieloośrodkowe, randomizowane, dwuramienne badanie kliniczne III fazy z zaślepieniem i z aktywną grupą kontrolną; Opis metody randomizacji: z zastosowaniem IVRS, metodą bloków permutowanych; Zaślepienie: Tak (podwójne) Skala Jadad: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IIA Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Tak, 140 ośrodków (rozmieszczonych w 17 krajach); Opis utraty chorych z badania: Tak, pełny opis (123 pacjentów z grupy KAN oraz 168 z grupy SITA nie ukończyło badania) Okres leczenia: 52 tyg. (2 tyg. faza <i>run-in</i> ; 52 tyg. leczenia; 4 tyg. okres <i>follow-up</i>) Hipoteza badawcza: <i>non-inferiority</i> .	KAN w dawce 300 mg/d przez 52 tygodnie w skojarzeniu z MET oraz SU; vs. SITA w dawce 100 mg/d przez 52 tygodnie w skojarzeniu z MET oraz SU. Niedozwolone było stosowanie glikemicznej terapii ratunkowej.	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> T2DM; wiek ≥ 18 lat; terapia pochodnymi sulfonilomocznika w kombinacji z metforminą; HbA1c $\geq 7\%$ oraz $\leq 10,5\%$ przed fazą <i>run-in</i>. Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> FPG lub SMBG $\geq 16,7$ mmol/l w ≥ 2 pomiarach wykonanych w okresie wstępnym poprzedzającym randomizację; historia T1DM; choroby układu sercowo-naczyniowego; niekontrolowane nadciśnienie; leczenie agonistami PPAR-γ, insulinami oraz inhibitorem SGLT-2 i OAD innymi niż badane preparaty w okresie 12 mies. poprzedzających skryning eGFR < 55 ml/min/1,73m² (lub < 60 ml/min/1,73m² w przypadku pacjentów przyjmujących niższe dawki MET, zgodnie z lokalną ulotką); poziom kreatyniny w surowicy ≥ 124 μmol/l w przypadku mężczyzn oraz ≥ 115 μmol/l u kobiet. <u>Liczebność grup: (ITT/mITT/PP)</u> N=756/755/464 n= 378/377/254 (KAN) n= 378/378/210 (SITA) Wyniki przedstawiono dla grupy mITT, tj. dla której dane dla chorych utraconych z badania oszacowano metodą z wykorzystaniem ostatniej dostępnej obserwacji chorych (LOCF).	Pierwszorzędowy: zmiana HbA1c w 52 tyg. w stosunku do wartości początkowej; Drugorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> zmiana FPG, zmiana SBP, procentowa zmiana masy ciała, poziom trójglicerydów i HDL, odsetek pacjentów z HbA1c $< 7\%$ i $< 6,5\%$, zmiana DBP, procentowa zmiana w profilu lipidowym na czczo, procentowa zmiana funkcji komórek β. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane; wyniki badań laboratoryjnych, epizody hipoglikemii.
Badania wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego				

<p>CANTATA-MSU (Wilding 2013)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research & Development, LCC.</p>	<p>Rodzaj badania: wieloośrodkowe, randomizowane, trójramienne badanie kliniczne III fazy, kontrolowane placebo</p> <p>Opis metody randomizacji: 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);</p> <p>Zaślepienie: Tak (podwójne)</p> <p>Skala Jadad: 5/5</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIa</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Tak, 85 ośrodków w 11 krajach);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Tak, pełny opis (liczba utraconych pacjentów z grupy KAN 100: 28, KAN 300: 27, PLC: 33)</p> <p>Okres leczenia: 26 tyg. (2 tyg. faza <i>run-in</i>, 26 tyg. faza leczenia, 26 tyg. faza przedłużona)</p> <p>Hipoteza badawcza: <i>superiority</i>.</p>	<p>KAN w dawce 100 mg/d w skojarzeniu z MET oraz SU vs. KAN w dawce 300 mg/d w skojarzeniu z MET oraz SU vs. PLC raz na dobę w skojarzeniu z MET oraz SU.</p> <p>Dopuszczalne było zastosowanie insuliny w ramach terapii ratunkowej.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • T2DM; • pacjenci leczeni metforminą w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika w maksymalnych lub prawie maksymalnych efektywnych dawkach; • wiek ≥ 18 lat i ≤ 80 lat; • HbA1c $\geq 7\%$ oraz $\leq 10,5\%$ <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nawracający poziom FPG <15 mmol/l w okresie poprzedzającym badanie; • historia kwasicy ketonowej lub T1DM; • transplantacja trzustki lub komórek β; • cukrzyca wtórna rozwinięta w wyniku zapalenia trzustki lub jej usunięcia; • >1 epizod ciężkiej hipoglikemii w okresie 6 mies. przed skринingiem; • eGFR <55 ml/min/1,73 m² (lub <60 ml/min/1,73 m² w przypadku pacjentów przyjmujących niższe dawki MET, zgodnie z lokalną ulotką); • niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (SBP ≥ 160 mmHg lub DBP ≥ 100 mmHg); • poziom kreatyniny w surowicy ≥ 124 μmol/l w przypadku mężczyzn oraz ≥ 115 μmol/l u kobiet; • terapia jakimkolwiek innym OAD niż MET i SU w okresie 12 tyg. poprzedzających skринing. <p><u>Liczebność grup (ITT):</u></p> <p>N=469 n=157 (KAN 100) n=156 (KAN 300) n=156 (PLC)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana HbA1c w 26 tyg. w stosunku do wartości początkowej;</p> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA1c w 52 tyg. w stosunku do wartości początkowej, • odsetek pacjentów osiągających HbA1c na poziomie $<7,0\%$, • zmiana FPG, • zmiana SBP, • zmiana masy ciała, • HDL-C i trójglicerydy, po 26 i 52 tygodniach, • ocena funkcji komórek β; <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane, • wyniki badań laboratoryjnych, • epizody hipoglikemii.
<p>Russel-Jones 2009</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk A/S</p>	<p>Rodzaj badania: Wieloośrodkowe, randomizowane, trzyramienne badanie kliniczne III fazy z zaślepieniem i z aktywną grupą kontrolną oraz placebo</p> <p>Opis metody randomizacji: randomizacja 2:1:2 za pomocą telefonicznego lub komputerowego systemu randomizacji;</p>	<p>W AKL wnioskodawcy wykorzystano dane dla ramion:</p> <p>PLC + MET 2000 mg/d + SU (GLIM) 4 mg/d; vs.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Osoby w wieku 18-80 lat; • Cukrzyca typu 2; • Leczenie doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (94%-95% w terapii skojarzonej) w ciągu co najmniej 3 miesięcy przed skринingiem; • Poziom HbA1c od 7% do 10% (7,5%-10% w przypadku monoterapii OHA); • BMI ≤ 45 kg/m²; • Pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> • poprawa kontroli glikemicznej mierzona poziomem HbA1c; • redukcja poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) $< 7\%$ po 26 tyg.; • poprawa kontroli glikemii mierzonej FPG; • poprawa kontroli glikemii mierzonej PPG (stężenie glukozy po posiłku);

	<p>Zaślepienie: Brak zaślepienia w grupie insuliny glargine. W grupie stosującej glimepiryd, metforminę i placebo tylko podawanie placebo było zaślepienie</p> <p>Opis utraty chorych z badania:</p> <p>Tak, pełny opis (liczba utraconych pacjentów z grupy; PLC: 18; IGlar: 13, oraz dodatkowo 5 pacjentów nieprzypisanych do żadnego z ramion badania);</p> <p>Skala Jadad: 3/5</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA</p> <p>Liczba ośrodków: 107 ośrodków (rozmieszczonych w 17 krajach)</p> <p>Okres leczenia: 26 tyg.</p> <p>Hipoteza badawcza: <i>superiority</i> insuliny glargine w porównaniu z placebo, jako terapii dodanych do leczenia metforminą oraz glimepirydem.</p>	<p>IGlar (dawka dostosowywana w oparciu o poziom FPG; średnia dawka wynosiła 24 IU/d) + MET 2000 mg/d + SU (GLIM) 4 mg/d;</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie insuliny w ciągu ostatnich 3 miesięcy (z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia w chorobach współistniejących); • Upośledzenie czynności nerek lub wątroby; • Istotna klinicznie choroba sercowo-naczyniowa; • Retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie plamki; nadciśnienie ($\geq 180/100$ mmHg); • Choroba nowotworowa; • Ciąża; • Nawracające epizody hipoglikemii; • Seropozytywny wynik dla antygenu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C; • Stosowanie jakichkolwiek leków (za wyjątkiem OHA), które mogą wpłynąć na poziom glukozy we krwi. <p><u>Liczebność grup (ITT/PP)</u></p> <p>N= 346/315</p> <p>n= 232/219 (InsGLA/MET/GLIM)</p> <p>n= 114/96 (PLC/MET/GLIM)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana masy ciała; hipoglikemia; badania laboratoryjne i parametry życiowe; • zmiany aktywności komórek β trzustki; • ocena parametrów związanych z ciśnieniem krwi oraz tętnem (skurczowe oraz rozkurczowe ciśnienie krwi, częstotliwość tętna); • zgony; • rezygnacje z badania ogółem; • rezygnacje z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; • rezygnacje z badania z powodu braku skuteczności leczenia; • zdarzenia niepożądane ogółem; • poważne zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane związane z układem trawiennym.
--	---	--	---	---

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 3.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonych do przeglądu badań pierwotnych w 5-stopniowej skali Jadad oraz ocenił ryzyko błędu systematycznego w skali Cochrane. Wszystkim badaniom przyznano maksymalną liczbę punktów – 5 w skali Jadad (uwagi analityków Agencji w Komentarzu analityków Agencji pod tabelą). Ocena ryzyka błędu wg Cochrane wg wnioskodawcy została przedstawiona w poniżej.

Tabela 12. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane przeprowadzona przez wnioskodawcę

Oceniany element	CANTATA-SU	CANTATA-D2	Wykorzystane do porównania pośredniego		Dodatkowa ocena bezpieczeństwa
			CANTATA-MSU	Russel - Jones 2009	Program CANVAS
Metoda randomizacji	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie
Zaślepienie oceny efektów	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie
Niekompletne dane nt. efektów	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Selektywne raportowanie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Komentarz analityków Agencji

Ocena badań w skali Jadad dokonana przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną dokonaną przez analityków Agencji, poza oceną badania Russel-Jones 2009. W badaniu tym przedstawiono opis utraty chorych z badania, prawidłowo przedstawiono wyniki, zastosowano randomizację oraz podwójne zaślepienie, ale zaślepienie wyłącznie dla PLC. W stosunku do InsGLAR, metforminy i glimepirydu nie zastosowano zaślepienia, co wpływa znacząco na zwiększenie ryzyka związanego ze znajomością interwencji i określeniem punktów końcowych (ryzyko to określono jako wysokie).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- w przypadku punktów końcowych z publikacji Leiter 2015, dla których nie podano bezpośrednio liczby chorych w grupach (np. niektóre punkty dot. zmiany stężenia HbA1c względem wartości początkowych, częstości występowania docelowego stężenia HbA1c <7%, zmiany stężenia FPG względem wartości początkowych, zmiany masy ciała względem wartości początkowych, zmiany parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych, czy częstość występowania zmian w parametrach laboratoryjnych), za N przyjęto liczebność przedstawioną w badaniu jako odpowiadającą populacji mITT, (rys. 1 w suplemencie publikacji Leiter 2015), gdyż autorzy badania wskazali, że analiza skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzona została dla takiej właśnie populacji. Jednakże, wyniki te należy interpretować z ostrożnością;
- ze względu na niedostateczną czytelność wykresów w badaniu CANTATA-SU, nie było możliwe odczytanie wszystkich przedstawionych na nich wartości (np. wartości SE dla zmiany stężenia HbA1c względem wartości początkowych w czasie 0.-52. tyg. dla populacji PP, wartości SE dla średniej zmiany eGFR względem wartości początkowych dla okresu obserwacji 0.-104. tyg. oraz wartości SE dla zmiany masy ciała względem wartości początkowych dla okresu obserwacji 0.-104. tyg.);
- część wyników badania CANTATA-D2 oraz CANTATA-MSU nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też w ramach analizy przedstawiono dane pochodzące z dokumentu EMA 2013;
- w badaniu Russel-Jones 2009 jedynie PLC podawano w sposób zaślepiiony. InsGLAR metforminę i glimepiryd stosowano bez zaślepienia, co wpływa na zwiększenie ryzyka błędu związanego ze znajomością interwencji. Brak zaślepienia może zwiększać ryzyko błędu 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;

- według autorów badania Russel-Jones 2009, chorzy uczestniczący w badaniu nie stosowali uprzednio terapii insuliną;
- do programu badawczego CANVAS włączono chorych z populacji węższej niż populacja docelowa tj. z podwyższonym ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej. Badanie to włączono do analizy jedynie w ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa KAN.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- w badaniu CANTATA-D2 porównywano schematy leczenia KAN + MET + SU vs SITA+Met+SU. gdzie kanagliflozynę oceniano jedynie w dawce 300 mg, a sitagliptynę w dawce 100 mg; brak danych dla kanagliflozyny w dawce 100 mg

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję względem wszystkich refundowanych komparatorów (niemniej jednak podjęto próbę wykonania takiego porównania pośredniego, które pozwoliło na przedstawienie w analizie dodatkowego porównania KAN+MET+SU względem metforminy podawanej w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika oraz z insuliną bazową – badania CANTATA-MSU i Russel-Jones 2009 poprzez grupę PLC+MET+SU jako wspólną referencję);
- homogeniczność badań CANTATA-MSU i Russel Jones 2009 oceniano jako średnią w odniesieniu do sposobu definiowania epizodów hipoglikemii (w tym o ciężkim stopniu nasilenia) oraz długości okresu obserwacji dla danych dotyczących częstości występowania epizodów hipoglikemii oraz zdarzeń niepożądanych. Należy jednak zauważyć, iż dla punktów końcowych dla których okresy obserwacji różniły się między badaniami, dla ocenianej interwencji przedstawiono dane dla dwukrotnie dłuższego okresu obserwacji (52 tygodnie) niż w przypadku interwencji kontrolnej (26 tygodnie). Podejście takie można zatem uznać za konserwatywne;
- w badaniach włączonych do analizy nie przeprowadzono oceny wpływu stosowanego leczenia na jakość życia związaną ze stanem zdrowia;
- nie odnaleziono badań obserwacyjnych, na podstawie, których możliwa byłaby ocena praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem wybranych komparatorów;
- część wyników przedstawiono w niniejszym raporcie na podstawie danych odczytanych z wykresów, w związku z czym wiąże się z nimi ryzyko niepewności;

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak badań head-to-head porównujących terapię KAN+MET+SU z InsGLA+MET+SU, który spowodował konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego przy użyciu komparatora pośredniego w postaci placebo, a które cechuje mniejsza wiarygodność, niż porównanie bezpośrednie i niesie ze sobą większe ryzyko popełnienia błędu systematycznego.
- W przypadku badania CANTATA-MSU, wykorzystanego do porównania pośredniego, dopuszczalne było zastosowanie insuliny w ramach terapii ratunkowej; w badaniu nie wskazano jaki odsetek pacjentów stosował równocześnie insulinoterapię w tym przypadku.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W niniejszej AWA przedstawiono wyniki dla wybranych punktów końcowych; wyniki dotyczące epizodów hipoglikemii przedstawiono w części dotyczącej bezpieczeństwa porównywanych terapii, nie zaś w ramach oceny skuteczności terapii, jak przedstawiono w AKL wnioskodawcy. Pozostałe, nieuwzględnione w AWA szczegółowe wyniki, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania KAN w terapii skojarzonej znajdują się w AKL wnioskodawcy (m.in. wyniki bezpośrednio z badań CANTATA-MSU oraz Russel-Jones 2009).

- Terapia dwulekowa:**

Wyniki porównania bezpośredniego KAN + MET vs. SU + MET

Skuteczność kliniczna kanagliflozyny stosowanej w terapii dwulekowej z metforminą w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika (glimepiryd) 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 13. Wyniki porównania KAN + MET vs. SU + MET – zmienne dichotomiczne

Punkt końcowy	OI (tyg.)	Dawka KAN	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
			KAN+MET	SU + MET			
HbA1c <7%	52	100	256/478 (54)	264/473 (56)	0,91 (0,71; 1,18)	-0,02 (-0,09; 0,04)	-
	104		205/483 (43)	212/482 (44)	0,94 (0,73; 1,21)	-0,02 (-0,08; 0,05)	-
	52	300	285/474 (60)	264/473 (56)	1,19 (0,92; 1,55)	0,04 (-0,02; 0,11)	-
	104		244/485 (50)	212/482 (44)	1,29 (1,00; 1,66)	0,06 (0,005; 0,13)	17 (8; 200)
HbA1c <6,5%	52	100	122/478 (26)	145/473 (31)	0,78 (0,58; 1,03)	-0,05 (-0,11; 0,01)	-
		300	145/474 (31)		1,00 (0,76; 1,31)	-0,001 (-0,06; 0,06)	-

Wyniki badania wskazują, że kanagliflozyna stosowana w dawce 100 mg w terapii skojarzonej z metforminą charakteryzuje się porównywalnym do pochodnych sulfonilomocznika profilem skuteczności w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących HbA1c na poziomie <7% oraz <6,5% - niezależnie od długości okresu obserwacji.

Stężenie HbA1c na niższym poziomie niż 6,5% bądź 7% po 52 tygodniach leczenia uzyskiwane jest tak samo często w obydwu badanych grupach, niezależnie, czy KAN podawana jest w dawce 100 mg czy 300 mg. Podobnie w przypadku okresu obserwacji wynoszącego 104 tyg. (jedyną istotną statystycznie różnicę odnotowano między porównywanymi grupami KAN 300 mg i SU w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali poziom HbA1c <7%; różnice IS na korzyść grupy KAN 300 mg).

Tabela 14. Wyniki porównania KAN + MET vs. SU + MET – zmienne ciągłe

Punkt końcowy	OI (tyg)	Dawka KAN	KAN + MET		SU + MET		LSMD (95% CI)
			N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	
Redukcja poziomu HbA1c [%]	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)	-0,12 (-0,22; -0,02)**
	104		485	-0,74 (0,04)	482	-0,55 (0,04)	-0,18 (-0,29; -0,08)
Redukcja poziomu FPG [mmol/l]	52	100	483	-1,35 (b.d.)	482	-1,02 (b.d.)	-0,33 (-0,6; -0,1)
	104		485	-1,1 (0,1)	482	-0,6 (0,1)	-0,5 (-0,7; -0,3)
	52	300	485	-1,52 (b.d.)	482	-1,02 (b.d.)	-0,51 (-0,7; -0,3)
	104		485	-1,3 (0,1)	482	-0,6 (0,1)	-0,7 (-0,9; -0,4)
Zmiana masy ciała [%]	52	100	479	-4,2 (0,2)	478	1,0 (0,2)	-5,2 (-5,7; -4,7)
	104		483	-4,1 (b/d)	482	0,9 (b/d)	-5,1 (-5,6; -4,5)
	52	300	480	-4,7 (0,2)	480	1,0 (0,2)	-5,7 (-6,2; -5,1)
	104		485	-4,2 (0,2)	485	0,9 (b/d)	-5,2 (-5,7; -4,6)
Zmiana SBP [mmHg]	52	100	479	-3,3 (0,6)	480	0,2 (0,6)	-3,5 (-4,9; -2,1)
	104		480	-2,0 (0,6)	480	1,7 (0,6)	-3,7 (-5,2; -2,3)
	52	300	480	-4,6 (0,6)	480	0,2 (0,6)	-4,8 (-6,2; -3,4)
	104		480	-3,1 (0,6)	480	1,7 (0,6)	-4,8 (-6,2; -3,4)
Zmiana DBP [mmHg]	52	100	479	-1,8 (0,4)	480	-0,1 (0,4)	-1,7 (-2,6; -0,8)
	104		480	-1,3 (0,4)	480	-0,02 (0,38)	-1,3 (-2,2; -0,3)

	52	300	480	-2,5 (0,4)	480	-0,1 (0,4)	-2,4 (-3,3; -1,5)
	104		480	-2,2 (0,4)	480	-0,02 (0,38)	-2,2 (-3,1; -1,3)

*zakładana w badaniu hipoteza non-inferiority dla tego punktu końcowego została potwierdzona, gdyż odnotowano różnicę średnich poniżej wartości 0,3% wymaganej dla potwierdzenia hipotezy non-inferiority. Zgodnie z protokołem badania w przypadku potwierdzenia hipotezy non-inferiority, testowano hipotezę superiority. Hipoteza superiority nie została w tym przypadku potwierdzona, gdyż górna granica 95% przedziału ufności wynosiła 0,09%, czyli powyżej wartości 0,0% wymaganej dla potwierdzenia tej hipotezy.

W przypadku drugorzędowych punktów końcowych nie zakładano w badaniu potwierdzenia hipotezy superiority lub non-inferiority. Brak istotnych statystycznie różnic między grupami może być jednak interpretowany jako wykazanie nie mniejszej skuteczności interwencji badanej niż kontrolnej.

** zakładana w badaniu hipoteza non-inferiority dla tego punktu końcowego została potwierdzona; następnie, hipoteza superiority w tym przypadku również została potwierdzona.

W przypadku poziomu HbA1c (zmiana w stosunku do wartości początkowych) wykazano, że KAN w dawce 300 mg wskazuje na istotnie statystycznie większą redukcję po 52 i po 104 tygodniach leczenia. Niższa dawka leku, 100 mg, wykazuje natomiast zbliżoną skuteczność do technologii porównywanej (SU) w zakresie redukcji HbA1c, zarówno po 52 tygodniach jak i po dłuższym okresie obserwacji równym 104 tygodnie.

Pozostałe wyniki uwzględnione w tabeli świadczą o znamienych statystycznie różnicach pomiędzy kanagliflozyną stosowaną w dawce 100 mg lub 300 mg a pochodną sulfonylomocznika w zakresie redukcji poziomu FPG oraz % zmiany masy ciała, zarówno po 52 jak i po 104 tygodniach obserwacji, przy czym dawka 300 mg przynosi większe korzyści z terapii KAN.

Dodatkowo, wyniki badania CANTATA-SU wskazały, że w obu analizowanych grupach badanych (KAN 100 mg i KAN 300 mg) zmiana skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych, a także zmiana pulsu względem wartości początkowych była IS większa niż w grupie kontrolnej (dot. obu analizowanych okresów obserwacji). Szczegółowe wyniki w AKL wnioskodawcy w rozdziale 3.10.5. Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych.

• Terapia trójlekowa:

Wyniki porównania bezpośredniego KAN + MET +SU vs. SITA + MET +SU

Skuteczność kliniczna kanagliflozyny stosowanej w terapii trójlekowej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika w porównaniu z sitagliptyną stosowaną w terapii trójlekowej została oceniona na podstawie jednej próby klinicznej III fazy: **CANTATA-D2**, w ramach której wyniki przedstawiono po 52 tygodniach obserwacji. Należy zaznaczyć, że w badaniu tym porównywano KAN jedynie w dawce 300 mg.

Tabela 15. Wyniki porównania KAN + MET +SU vs. SITA + MET +SU – zmienne dichotomiczne

Punkt końcowy	OI (tyg]	Dawka KAN	n/N (%)		OR (95% CI)	NNT/RD (95% CI)
			KAN + MET + SU	SITA + MET + SU		
HbA1c <7%	52	300	178/374 (48)	129/365 (35)	1,66 (1,24; 2,23)	9 (6; 20)
HbA1c <6,5%			86/374 (23)	69/365 (19)	1,28 (0,90; 1,83)	RD=0,04 (-0,02; 0,10)

Częstość występowania docelowego stężenia HbA1c wynoszącego poniżej 7,0% była IS większa w grupie badanej KAN niż grupie stosującej SITA. Zbliżoną skuteczność kanagliflozyny i sitagliptyny wykazano natomiast w zakresie odsetka pacjentów, u których poziom HbA1c zredukowano do <6,5%.

Tabela 16. Wyniki porównania KAN + MET +SU vs. SITA + MET +SU – zmienne ciągłe

Punkt końcowy	Dawka KAN	KAN + MET ± SU		SITA + MET ± SU		LSMD (95% CI)
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	
Redukcja poziomu HbA1c [%]	300	377 [^]	-1,03 (0,05)	378 [^]	-0,66 (0,05)	-0,37 (-0,50; -0,25)*
Redukcja poziomu FPG [mg/l]		373	-1,7 (0,09)*	365	-0,3 (0,09)*	-1,34 (0,164)
Redukcja poziomu PPG [mmol/l]		bd	-3,3 (0,3)*	bd	-2,2 (0,3)*	-1,0 (-1,9; -0,1)

Zmiana masy ciała [%]		377	-2,5 (0,01)*	378	0,3 (0,01)*	-2,80 (0,3)
Zmiana SBP [mmHg]		375	-5,1 (0,7)	367	0,9 (0,7)	-5,9 (-7,6; -4,2)
Zmiana DBP [mmHg]		375	-3,0 (0,4)	367	-0,3 (0,4)	-2,7 (-3,8; -1,7)

* zakładana w badaniu hipoteza non-inferiority dla tego punktu końcowego została potwierdzona; w dalszej kolejności potwierdzono również hipotezę superiority

W przypadku drugorzędowych punktów końcowych nie zakładano w badaniu potwierdzenia hipotezy superiority lub non-inferiority. Brak istotnych statystycznie różnic między grupami może być jednak interpretowany jako wykazanie nie mniejszej skuteczności interwencji badanej niż kontrolnej.

** wartości odczytane przez wnioskodawcę z wykresu;

^ dane z publikacji; dane ze strony <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01137812> wskazują natomiast na 374 os. w grupie KAN oraz 365 w grupie SITA dla wyników z 52 tyg. obserwacji

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 i rozkurczowego krwi w stosunku do wartości początkowej, mierzonych po 52 tygodniu obserwacji.

Wyniki porównania pośredniego KAN + MET + SU vs. InsGLAR+MET+SU

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 Buchera.

W ramach oceny skuteczności KAN+MET+SU vs InsGLAR+MET+SU w AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego na podstawie danych z badań CANTATA-MSU i Russel-Jones 2009. Porównanie dotyczy 26 tyg. obserwacji:

Tabela 17. Wyniki porównania KAN + MET +SU vs. InsGLAR + MET +SU – zmienne dichotomiczne

Dawka KAN	interwencja	KAN/ InsGLAR*		PLC*		OR (95% CI)	Wynik porównania pośredniego OR (95% CI)
		N	n(%)	N	n(%)		
HbA1c <7%							
100 mg	KAN + MET + SU	155	67 (43,2)	150	27 (18,0)	3,47 (2,05; 5,86)	0,77 (0,36; 1,67)
	InsGLAR + MET +SU	232	106 (45,7)	114	18 (15,8)	4,49 (2,55; 7,90)	
300 mg	KAN + MET + SU	152	86 (56,6)	150	27 (18,0)	5,94 (3,51; 10,04)	1,32 (0,61; 2,86)
	InsGLAR + MET +SU	232	106 (45,7)	114	18 (15,8)	4,49 (2,55; 7,90)	

*w terapii skojarzonej z MET+SU

Zgodnie z wynikami porównania pośredniego, nie odnotowano IS różnic między grupami stosującymi KAN (w dawce 100 lub 300 mg) w skojarzeniu z MET i SU oraz grupą stosującą terapię InsGLAR+MET+SU w odniesieniu do częstości występowania wśród chorych docelowego stężenia HbA1c wynoszącego poniżej 7,0%.

Tabela 18. Wyniki porównania KAN + MET +SU vs. InsGLAR + MET +SU – zmienne ciągłe

Punkt końcowy	Dawka	KAN + MET + SU^	InsGLAR + MET + SU^	Wynik porównania pośredniego MD (95% CI)
		LSMD (95% CI)	MD (95% CI)	
Redukcja poziomu HbA1c (%)	100	-0,71 (-0,90; -0,52)	-0,85 (-1,04; -0,66)	0,14 (-0,13; 0,41)
	300	-0,92 (-1,11; -0,73)	-0,85 (-1,04; -0,66)	-0,07 (-0,34; 0,20)
Zmiana masy ciała (kg)	100	-1,1 (-1,8; -0,3)	2,02 (1,02; 3,02)	-3,12 (-4,37; -1,87)
	300	-1,7 (-2,5; -1,0)	2,02 (1,02; 3,02)	-3,72 (-4,97; -2,47)

* wartości odczytane przez wnioskodawcę z wykresu;

^ vs PLC

W przypadku średniej zmiany stężenia HbA1c po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych, wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między grupami stosującymi terapię KAN+MET+SU (zarówno dawki 100 mg jak i 300 mg KAN) a grupą otrzymującą InsGLAR+MET+SU.

W grupach stosujących terapię KAN+MET+SU (zarówno dawki 100 mg jak i 300 mg KAN) średnia zmiana masy ciała po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych była istotnie statystycznie większa niż w grupie otrzymującej InsGLAR+MET+SU.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

• Terapia dwulekowa:

Wyniki porównania bezpośredniego KAN + MET vs. SU + MET

W ciągu pierwszych 52 tyg. trwania badania **CANTATA-SU** odnotowano łącznie 4 zgony, po 2 (<1%) w grupie KAN (300 mg)+MET oraz SU+MET; w grupie KAN (100 mg)+MET nie odnotowano żadnego przypadku zgonu dla tego okresu badania. W etapie przedłużonym badania (52-104 tyg.) odnotowano dodatkowo 1 zgon w grupie KAN 300 mg. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic (zarówno dla 52 tyg., oraz 104 tyg. łącznie) między grupami badanymi a grupą kontrolną w odniesieniu do częstości występowania zgonów.

W przypadku hipoglikemii częstość występowania udokumentowanych epizodów hipoglikemii po pierwszych 52 tygodniach obserwacji oraz w całym okresie obserwacji (0.-104. tyg.) w grupie otrzymującej KAN, była IS niższa niż w grupie kontrolnej.

Hipoglikemia o ciężkim stopniu nasilenia również występowała IS rzadziej wśród chorych stosujących KAN (niezależnie od wielkości dawki) niż w grupie kontrolnej.

Wykazano, że KAN w porównaniu z SU w terapii dodanej do MET charakteryzuje się porównywalnym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (nieznacznie wyższy odsetek w grupie SU+MET). W grupie pacjentów leczonych KAN (dot. obu dawek) raportowano mniej zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu, dla wszystkich analizowanych okresów trwania badania; w większości różnice między grupami badanymi KAN a grupą kontrolną dla tego punktu końcowego były IS, na korzyść KAN. Szczegóły w tabeli poniżej.

KAN w porównaniu z SU zwiększała natomiast ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem o 28% po 52 tygodniach oraz zakażeń dróg moczowych o 56% po 104 tygodniach obserwacji. W grupie KAN, w porównaniu z SU, stwierdzono istotnie większe ryzyko grzybiczych zakażeń narządów płciowych w zakresie następujących punktów końcowych: grzybica narządów płciowych ogółem, grzybica narządów płciowych u kobiet oraz grzybica narządów płciowych mężczyzn, niezależnie od wielkości dawki KAN i długości okresu obserwacji. Pozostałe ZN odnotowywane w badaniu oraz ocena parametrów laboratoryjnych opisano w rozdziale 3.14.4. i 3.14.5. AKL wnioskodawcy.

Tabela 19. Wyniki porównania KAN + MET vs. SU + MET – analiza bezpieczeństwa

Punkt końcowy	OI (tyg]	Dawka KAN	n/N (%)		RR (95% CI)	RD/ NNT/NNH (95% CI)
			KAN + MET	SU + MET		
epizody hipoglikemii	52	100	27/483 (6)	165/482 (34)	0,16 (0,11; 0,24)	NNT=4 (4; 5)
	104		33/483 (7)	197/482 (41)	0,17 [0,12, 0,24]	NNT=3 (3; 4)
	52	300	24/485 (5)	165/482 (34)	0,14 (0,10; 0,22)	NNT= 4 (3; 4)
	104		40/485 (8)	197/482 (41)	0,20 [0,15, 0,28]	NNT= 4 (3; 4)
ciężka hipoglikemia	52	100	2/483 (<1)	15/482 (3)	0,13 (0,03; 0,58)	NNT=34 (25; 100)
	104		3/483 (<1)	16/482 (3)	0,19 (0,05; 0,64)	NNT=34 (25; 100)
	52	300	3/485 (<1)	15/482 (3)	0,20 (0,06; 0,68)	NNT =50 (25; 100)
	104		1/485 (<1)	16/482 (3)	0,20 (0,06; 0,68)	NNT =34 (20; 100)
AEs ogółem	52	100	311/483 (64)	330/482 (69)	0,94 (0,86; 1,03)	-0,04 (-0,10; 0,02)
	0-104		354/483(73)	378/482(78)	0,93 (0,87; 1,00)	-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)
	0-104		378/485(78)	378/482 (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)	-0,03 (-0,06; -0,00)
	0-104		47/483 (10)	69/482 (14)	0,68 (0,48; 0,96)	NNT=20 (12; 200)
	52	300	26/485 (5)	39/482 (8)	0,66 (0,41; 1,07)	-0,03 (-0,06; 0,004)
	0-104		47/485 (10)	69/482 (14)	0,68 (0,48, 0,96)	NNT=20 (12; 200)
AEs związane z leczeniem	52	100	118/483 (24)	113/482 (23)	1,04 (0,83; 1,31)	0,01 (-0,04; 0,06)
	0-104		138/483 (29)	134/482 (28)	1,03 (0,84; 1,26)	0,01 (-0,05; 0,06)
	52	300	145/485 (30)	113/482 (23)	1,28 (1,03; 1,58)	NNH = 15 (8; 111)
	0-104		159/485 (32,8)	134/482 (28)	1,18 (0,97; 1,43)	0,05 (-0,01; 0,11)
Zgony	52	100	0/483	2/482 (<1)**	0,20 (0,01; 4,15)	-0,004 (-0,01; 0,003)
	0-104		3/483 (<1)*		1,50 (0,25; 8,92)	0,00 (-0,01; 0,01)
	52	300	2/485 (<1)^	0,99 (0,14; 7,03)	0,00003 (-0,01; 0,01)	

Zakażenia dróg moczowych	0-104		3/485 (<1) ^{^^}		1,49 (0,25; 8,88)	0,00 (-0,01; 0,01)
	52	100	31/483 (6)	22/482 (5)	1,41 (0,83; 2,39)	0,02 (-0,01; 0,05)
	0-104		51/483 (11)	33/482 (7)	1,56 (1,03; 2,35)	NNH = 25 (13; 318)
	52	300	31/485 (6)	22/482 (5)	1,40 (0,82; 2,38)	0,02 (-0,01; 0,05)
0-104	42/485 (9)		33/482 (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)	5,36 (2,55; 11,29)	NNH = 14 (10; 25)
	0-104		56/483 (12)	11/482 (2)	6,99 (3,37; 14,50)	NNH = 11 (8; 16)
	52	300	54/485 (11)	8/482 (2)	6,71 (3,23; 13,94)	NNH = 11 (8; 16)
	0-104		60/485 (12)	11/482 (2)	5,42 (2,89; 10,18)	NNH = 10 (7; 14)
Grzybica narządów płciowych kobiet	52	100	26/231 (11)	5/219 (2)	4,93 (1,93; 12,61)	NNH = 11 (8; 25)
	0-104		32/231 (14)	6/219 (3)	5,06 (2,16; 11,86)	NNH=9 (6; 16)
	52	300	34/244 (14)	5/219 (2)	6,10 (2,43; 15,33)	NNH=8 (6; 14)
	0-104		38/244 (16)	6/219 (3)	5,68 (2,45; 13,19)	NNH=7 (5; 12)
Grzybica narządów płciowych mężczyzn	52	100	17/252 (7)	3/263 (1)	5,91 (1,75; 19,94)	NNH = 16 (11; 50)
	0-104		24/252 (10)	5/263 (2)	5,01 (1,94; 12,93)	NNH=12 (8; 25)
	52	300	20/241 (8)	3/263 (1)	7,28 (2,19; 24,17)	NNH = 12 (8; 25)
	0-104		22/241(9)	5/263(2)	4,80 (1,85; 12,48)	NNH = 14 (9; 33)

*przyczyny zgonów: 1ostre zatrucie chemiczne, 1 krwotok śródczaszkowy oraz 1 zatorowość płucna z współwystępującą ostrą niewydolnością nerek

**1 zgon z powodu raka płaskonabłonkowego szyjki macicy; 1 zgon z powodu zatrzymania akcji serca;

^ 1 niedokrwistość, 1 obrażenia spowodowane upadkiem z dachu

^^ 1 niedokrwistość, 1 obrażenia spowodowane upadkiem z dachu, 1 wypadek drogowy

• Terapia trójlekowa:

Wyniki porównania bezpośredniego KAN + MET +SU vs. SITA + MET +SU

W ciągu 52 tyg. badania CANTATA-D2 w grupie KAN odnotowano dwa zgony; w grupie SITA nie odnotowano żadnego zgonu; różnice między grupami NS.

W badaniu CANTATA-D2 nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną w odniesieniu do częstości występowania udokumentowanych epizodów hipoglikemii, epizodów hipoglikemii potwierdzonej biochemicznie oraz epizodów hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia.

KAN 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 KAN 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.

Pozostałe wyniki, m.in. dotyczące oceny parametrów laboratoryjnych znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdziale 3.15.5. Ocena parametrów laboratoryjnych.

Tabela 20. Wyniki porównania KAN + MET +SU vs. SITA + MET +SU – analiza bezpieczeństwa; 52 tyg.

Punkt końcowy	n/N (%)		RR (95% CI)	RD/ NNT/NNH (95% CI)
	KAN + MET+SU	SITA+MET+SU		
Epizody hipoglikemii	163/377 (43,2)	154/378 (40,7)	1,06 (0,90; 1,26)	RD=0,02 (-0,05; 0,10)
Ciężka hipoglikemia	15/377 (4,0)	13/378 (3,4)	1,16 (0,56; 2,40)	RD=0,01 (-0,02; 0,03)
AEs ogółem	289/377 (77)	293/378 (77)	0,99 (0,91; 1,07)	-0,01 (-0,07; 0,05)
SAE	24/377 (6)	21/378 (6)	1,15 (0,65; 2,02)	0,01 (-0,03; 0,04)
AEs związane z leczeniem	128/377 (34)	105/378 (28)	1,22 (0,99; 1,52)	0,06 (-0,004; 0,13)
Zgony	2/377 (<1)	0/378 (0)	5,01 (0,24; 104,07)	0,01 (-0,004; 0,01)
Zakażenia dróg moczowych	15/377 (4)	21/378 (6)	0,72 (0,37; 1,37)	-0,02 (-0,05; 0,01)
Grzybica narządów płciowych ogółem	45/377 (12)	8/378 (2)	5,64 (2,70; 11,80)	NNH = 10 (7; 16)
Zakażenie grzybicze pochwy i sromu	26/170 (15)	7/163 (4)	3,56 (1,59; 7,98)	NNH = 9 (5; 21)
Grzybica narządów płciowych mężczyzn	19/207 (9)	1/215 (<1)	19,73 (2,67; 146,08)	NNH = 11 (7; 21)

Wyniki porównania pośredniego KAN + MET + SU vs. InsGLAR+MET+SU

Nie odnotowano IS różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania epizodów hipoglikemii o niewielkim nasileniu oraz epizodów hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami stosującymi KAN (w dawce 100 lub 300 mg) + MET + SU oraz grupą stosującą terapię InsGLAR+MET+SU w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonego porównania pośredniego, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami stosującymi KAN (w dawce 100 lub 300 mg) w skojarzeniu z MET i SU oraz grupą stosującą terapię InsGLAR+MET+SU w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

W odniesieniu do poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych, wykonanie porównania pośredniego możliwe było jedynie w przypadku zakażeń dróg moczowych – wyniki wskazują na brak IS różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania zakażeń dróg moczowych.

Tabela 21. Wyniki porównania KAN + MET +SU vs. InsGLAR + MET +SU – analiza bezpieczeństwa

Dawka KAN	interwencja	KAN/ InsGLAR		PLC		OR/RD (95% CI)	Wynik porównania OR/RD (95% CI)
		N	n(%)	N	n(%)		
Epizody hipoglikemii							
100 mg	KAN + MET + SU	157	42 (26,8)	156	24 (15,4)	2,01 (1,15; 3,52)	0,99 (0,45; 2,20)
	InsGLAR + MET +SU	232	67 (28,9)	114	19 (16,7)	2,03 (1,15; 3,58)	
300 mg	KAN + MET + SU	152	47 (30,1)	156	24 (15,4)	2,37 (1,36; 4,12)	1,17 (0,53; 2,58)
	InsGLAR + MET +SU	232	67 (28,9)	114	19 (16,7)	2,03 (1,15; 3,58)	
Ciężka hipoglikemia							
100 mg	KAN + MET + SU	157	1 (0,6)	156	1 (0,6)	RD=-0,0000 (-0,02; 0,02)	RD=0,0000 (-0,02; 0,02)
	InsGLAR + MET +SU	232	0 (0,0)	114	0 (0,0)	RD= 0,0000 (-0,01; 0,01)	
300 mg	KAN + MET + SU	156	1 (0,6)	156	1 (0,6)	RD=0,0000 (-0,02; 0,02)	RD=0,0000 (-0,02; 0,02)
	InsGLAR + MET +SU	232	0 (0,0)	114	0 (0,0)	RD= 0,0000 (-0,01; 0,01)	
Zdarzenia niepożądane							
100 mg	KAN + MET + SU	157	106 (68)	156	111 (71)	0,84 (0,52; 1,36)	0,89 (0,46; 1,73)
	InsGLAR + MET +SU	232	127 (55)	114	64 (56)	0,94 (0,60; 1,48)	
300 mg	KAN + MET + SU	156	114 (73)	156	111 (71)	1,10 (0,67; 1,81)	1,17 (0,60; 2,29)
	InsGLAR + MET +SU	232	127 (55)	114	64 (56)	0,94 (0,60; 1,48)	
Ciężkie zdarzenia niepożądane							
100 mg	KAN + MET + SU	157	7 (5)	156	13 (8)	0,51 (0,20; 1,32)	0,52 (0,14; 1,89)
	InsGLAR + MET +SU	232	16 (7)	114	8 (7)	0,98 (0,41; 2,37)	
300 mg	KAN + MET + SU	156	8 (5)	156	13 (8)	0,59 (0,24; 1,48)	0,60 (0,17; 2,13)
	InsGLAR + MET +SU	232	16 (7)	114	8 (7)	0,98 (0,41; 2,37)	
Zakażenia dróg moczowych							
100 mg	KAN + MET + SU	157	13 (8)	156	12 (8)	1,08 (0,48; 2,45)	1,48 (0,20; 10,74)
	InsGLAR + MET +SU	232	3 (1)	114	2 (2)	0,73 (0,12; 4,45)	
300 mg	KAN + MET + SU	156	13 (8)	156	12 (8)	1,09 (0,48; 2,47)	1,49 (0,21; 10,85)
	InsGLAR + MET +SU	232	3 (1)	114	2 (2)	0,73 (0,12; 4,45)	

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki z projektu CANVAS

Wnioskodawca w ramach uzupełniającej oceny bezpieczeństwa przedstawił wyniki z projektu CANVAS. Jak wskazano w AKL wnioskodawcy, w ramach programu badawczego CANVAS zintegrowano dane z 2 randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych (CANVAS i CANVAS-R), w których uczestniczyli pacjenci z cukrzycą typu 2, u których odnotowano podwyższone ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Celem programu była ocena wpływu terapii KAN na ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i chorób nerek oraz ogólna ocena profilu bezpieczeństwa KAN w porównaniu do PLC (przy podstawowej standardowej opiece w cukrzycy i miażdżycowej chorobie sercowo-naczyniowej).

W badaniu CANVAS osoby przydzielano losowo w proporcji 1:1:1 do grupy KAN 100 mg, KAN 300 mg, lub dopasowanego placebo. W badaniu CANVAS-R, osoby przydzielano losowo w proporcji 1:1 do grupy kanagliflozyny 100 mg lub dopasowanego placebo, i możliwe było zwiększenie dawki do 300 mg (w oparciu o tolerancję i potrzebę kontroli glikemii) po tygodniu 13 obserwacji.

Do projektu włączono łącznie 10 142 pacjentów (w sumie do grupy KAN przydzielono 5795 osób) a ekspozycja trwała średnio 149 tygodni (średnia ekspozycja wynosiła 223 tygodnie w badaniu CANVAS i 94 tygodni w badaniu CANVAS-R).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas do pierwszego wystąpienia MACE (ang. Major Adverse Cardiovascular Events, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych), w tym ocena ryzyka wystąpienia zgonu z powodów sercowo-naczyniowych oraz ryzyka wystąpienia zawału serca i udaru, nie prowadzących do zgonu, wśród chorych stosujących KAN.

- W badaniu CANVAS odnotowano IS rzadsze występowanie pierwszorzędownego punktu końcowego w grupie stosującej KAN, niż w grupie PLC (odpowiednio 26,93 vs 31,48 chorych u których wystąpiło zdarzenie na 1 000 pacjento-lat); HR (95% CI) = 0,86 (0,75; 0,97).
- Nie wykazano IS różnicy między grupami w przypadku drugorzędownego punktu końcowego tj. ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny; HR (95% CI) = 0,87 (0,74; 1,01).
- Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały w programie CANVAS rzadziej wśród chorych stosujących KAN niż chorych otrzymujących PLC (dotowano odpowiednio 104,3 vs 120,0 chorych, u których wystąpiło zdarzenie na 1 000 pacjento-lat); HR (95% CI) = 0,93 (0,87; 1,00).
- Częstość występowania złamań niskoenergetycznych była większa w grupie KAN niż w grupie PLC (odpowiednio 11,58 vs 9,17 chorych na 1 000 pacjento-lat); należy zauważyć, że według autorów publikacji Neal 2017, ryzyko wystąpienia tych złamań różniło się między grupami tylko w przypadku chorych z badania CANVAS.
- Ryzyko amputacji palców/ stóp/ kończyn wśród chorych stosujących KAN było wyższe niż w grupie PLC (odpowiednio 6,30 vs 3,37 chorych na 1 000 pacjento-lat). Ryzyko to było największe w grupie chorych, u których amputacja lub choroba naczyń obwodowych występowała w wywiadzie, a według danych przedstawionych przez autorów publikacji Neal 2017 względne ryzyko amputacji w tych podgrupach chorych było zbliżone wśród chorych stosujących KAN i PLC.

W dokumencie FDA 2018 wskazano na wyniki w zakresie amputacji kończyny dolnej z badania CANVAS, dla porównania KAN100 vs PLC, HR (95% CI) = 2,24 (1,36; 3,69); KAN300 vs PLC, HR (95% CI) = 2,01 (1,20; 3,34); skumulowany wynik KAN vs PLC, HR (95% CI) = 2,12 (1,34; 3,38); wyniki z badania CANVAS-R, porównanie KAN100 (możliwe zwiększanie dawki do 300 mg), HR (95%) = 1,80 (1,10; 2,93).

Mearns 2015

Do analizy włączono łącznie 20 badań, oceniających 13 leków przeciwhiperqlikemicznych, w tym 2 RCT oceniające terapię trójlekową KAN w skojarzeniu z MET i SU (badania CANTATA-MSU i CANTATA-D2). Wyniki wykazały, że wszystkie leki przeciwhiperqlikemiczne obniżały poziom HbA1c. Inhibitory SGLT-2 zmniejszały także masę ciała (1,43-2,07 kg), podczas gdy TZD (tiazolidynodiony), insulina glargine i SITA powodowały przyrost masy ciała (1,48-3,62 kg) w porównaniu z PLC lub grupą kontrolną. Inhibitory SGLT-2 (w tym kanagliflozyna), rozylglitazon i liraglutyd zmniejszyły skurczowe ciśnienie krwi w porównaniu do PLC, pioglitazonu, insuliny glargine i SITA (2,41-8,88 mm Hg).

Insulina glargine, TZD, liraglutyd, SITA i KAN zwiększały ryzyko hipoglikemii w porównaniu z PLC / kontrolą [RR (98% CI): 1,92-7,47]. Żaden z leków nie zwiększał ryzyka zakażenia dróg moczowych, jednakże KAN zwiększała ryzyko zakażenia narządów płciowych 3,9-krotnie w porównaniu z PLC/kontrolą.

EUnetHTA 2014

W związku z tym, że w publikacjach włączonych do analizy brak jest danych na temat jakości życia chorych, informacje te zaczerpnięto z raportu EUnetHTA 2014 (Canagliflozin for the treatment of type 2 diabetes mellitus). Autorzy raportu wskazali, że biorąc pod uwagę wyniki, wydaje się, że kanagliflozyna nie ma lub ma marginalny wpływ na poprawę w odniesieniu do jakości życia. Ponadto wskazano, że wydaje się, że nie ma różnicy między działaniem kanagliflozyny, sitagliptyny i glimepirydu w terapii dwulekowej lub trójlekowej (+MET lub +MET+SU). Jednak wyniki z badań z rocznym lub krótszym okresem obserwacji oraz ze znaczną liczbą utraconych obserwacji nie są wystarczająco wiarygodne w kontekście oceny długoterminowej terapii.

Ogólna jakość życia związana ze zdrowiem fizycznym, oceniana na podstawie kwestionariusza SF-36¹, nie uległa zmianie w ciągu 52 tygodni leczenia: w terapii dwulekowej KAN+MET vs SU+MET, średnia zmiana w wyniku względem wartości początkowych dla 100 mg kanagliflozyny, 300 mg kanagliflozyny i glimepirydu wynosiła odpowiednio: średnia (SD) = 1,2 (6,3); 1,7 (6,4) i 0,9 (6,5). W terapii trójlekowej KAN+MET+SU vs SITA+MET+SU średnie zmiany dla 300 mg kanagliflozyny i 100 mg sitagliptyny wynosiły odpowiednio: średnia (SD) = 0,9 (6,1) i -0,1 (7,1). Wartości wyjściowe wyniosły od około 47 do 49.

Podobnie, wyniki w zakresie wskaźników dotyczących zdrowia psychicznego wg SF-36 pozostały niezmienione podczas 52 tygodni leczenia: w terapii dwulekowej (metforminą), średnie zmiany dla kanagliflozyny 100 mg, kanagliflozyny 300 mg i glimepirydu wynosiły odpowiednio 0,7 (9,7), 1,1 (6,4) i 0,2 (8,7) punktu. W terapii trójlekowej średnie zmiany dla 300 mg kanagliflozyny i sitagliptyny wynosiły odpowiednio 1,1 (9,0) i -0,4 (7,7) punktu.

Informacje na podstawie ChPL Invokana

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podstawową ocenę bezpieczeństwa i tolerancji przeprowadzono w zbiorczej analizie (n = 2313) czterech 26-tygodniowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych (monoterapia i terapia skojarzona 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. Reakcjami niepożądanymi prowadzącymi o przerwania leczenia u $\geq 0,5\%$ wszystkich pacjentów otrzymujących kanagliflozynę w tych badaniach klinicznych były kandydoza sromu i pochwy (0,7% kobiet) i zapalenie żołądki lub zapalenie żołądki i 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), aby ocenić zgłoszone objawy niepożądane w celu identyfikacji działań niepożądanych (...).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Zaburzenia czynności nerek

Skuteczność kanagliflozyny zależy od czynności nerek i jest zmniejszona u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, a prawdopodobnie brak skuteczności u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (...). U pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73m² lub CrCl < 60 ml/min, w szczególności stosujących dawkę 300 mg, stwierdzano zwiększoną częstość działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów (np. zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie). Ponadto u tych pacjentów zgłaszano więcej przypadków zwiększonego stężenia potasu i kreatyniny w osoczu i azotu mocznikowego we krwi (BUN, ang. blood urea nitrogen).

- Stosowanie u pacjentów z ryzykiem działań niepożądanych związanych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową

Ze względu na mechanizm działania, kanagliflozyna zwiększając wydzielenie glukozy do moczu (UGE, ang. urinary glucose excretion) indukuje diurezę osmotyczną, co może zmniejszać objętość wewnątrznaczyniową i ciśnienie krwi.

¹ Kwestionariusz do subiektywnej oceny stanu zdrowia; 11 pytań zawiera 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 elementów tj.: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie socjalne, funkcjonowanie emocjonalne i zdrowie psychiczne. Wskaźnik jakości życia to suma punktów oceny wszystkich 8 skal jakości życia umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

FDA

Aktualizacja informacji o leku i przewodnika po lekach dla pacjentów 10/2018

W dokumencie wydanym dla produktu leczniczego Invokana przez FDA, zaktualizowanym w październiku 2018 roku, z części dotyczącej ostrzeżeń i środków ostrożności związane ze stosowaniem leku usunięto informację o możliwym zwiększonym ryzyku występowania hiperkalemii oraz informację o możliwej redukcji ryzyka zmian makronaczyniowych u chorych stosujących KAN.

Dodano natomiast informację o zwiększonym ryzyku występowania martwiczego zapalenia powięzi krocza (gangrena Fourniera). Po wprowadzeniu leków do obrotu FDA otrzymała zgłoszenia występowania przypadków gangreny Fourniera wśród pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2, w tym kanagliflozyny. Pacjentom przyjmującym inhibitory SGLT2 zaleca się natychmiastowy kontakt z lekarzem, jeśli odczuwają tkliwość, zaczerwienienie lub obrzęk genitaliów lub okolicy od narządów płciowych do odbytnicy i występuje gorączka. Pracownicy służby zdrowia powinni rozpocząć leczenie pacjentów antybiotykami o szerokim spektrum działania, i w razie potrzeby wdrożyć leczenie chirurgiczne celem oczyszczenia miejsca zakażenia; należy przerwać leczenie lekiem Invokana i zaproponować alternatywną terapię dla kontroli glikemii.

Wśród pozostałych ostrzeżeń i środków ostrożności związanych ze stosowaniem leku Invokana wskazano na postępowanie w przypadku wystąpienia/ zwiększonego ryzyka występowania: niedociśnienia, cukrzycowej kwasicy ketonowej, ostrego uszkodzenia nerek i upośledzenia funkcji nerek, posocznicy moczopochodnej i odmiedniczkowego zapalenia nerek, hipoglikemii, martwiczego zapalenia powięzi krocza, zakażeń grzybiczych narządów płciowych, reakcji nadwrażliwości, złamanie kości, wzrostu lipoprotein o niskiej gęstości.

Pozostałe informacje są zbieżne z wyszukаныmi przez wnioskodawcę. Najważniejsze informacje przedstawiono skrótkowo poniżej. Szczegółowe informacje dostępne są w AKL wnioskodawcy w rozdziale 3.19.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.

Komunikat FDA z 05/2017 r.

W dokumencie wskazano na wyniki projektu CANVAS (badania CANVAS i CANVAS-R), które wykazały iż KAN u chorych na cukrzycę typu 2 powoduje zwiększone ryzyko amputacji nóg i stóp. Wyniki dwóch badań klinicznych wykazały, że amputacje nóg i stóp wystąpiły około dwukrotnie częściej u chorych leczonych KAN w porównaniu do chorych otrzymujących PLC. Pracownicy służby zdrowia powinni, przed rozpoczęciem leczenia KAN, rozważyć czynniki, które mogą predysponować chorych do konieczności amputacji (wcześniejsza amputacja w wywiadzie, choroby naczyń obwodowych, neuropatia i owrzodzenia stopy cukrzycowej). Należy monitorować chorych otrzymujących KAN pod kątem wyżej wymienionych objawów i zaprzestać leczenia KAN, jeśli wystąpią takie powikłania.

Komunikat FDA z 06/2016 r.

W komunikacie z 14 czerwca 2016 roku, wskazano iż stosowanie leków przeciwcukrzycowych, w tym KAN, zwiększa ryzyko ostrego uszkodzenia nerek. Chorzy powinni natychmiast zwrócić się o pomoc lekarską, jeśli wystąpią oznaki i objawy ostrego uszkodzenia nerek (np. zmniejszenie wydzielania moczu lub obrzęk nóg lub stóp). Pracownicy służby zdrowia powinni rozważyć czynniki, które mogą predysponować chorych do ostrego uszkodzenia nerek przed rozpoczęciem leczenia KAN (zmniejszona objętość krwi, przewlekła niewydolność nerek, zastoinowa niewydolność serca oraz przyjmowanie innych leków, takich jak leki moczopędne, leki zmniejszające ciśnienie krwi zwane inhibitorami konwertazy angiotensyny i blokery receptora angiotensyny oraz NLPZ). W przypadku wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek, należy natychmiast przerwać stosowanie leku i wdrożyć terapię przeciwdziałającą niewydolności nerek.

Komunikat FDA z 04/2015 r.

Wskazano iż stosowanie leków z grupy inhibitorów SGLT-2 może zwiększać ryzyko nadmiernego zakwaszenia krwi i ciężkich zakażeń dróg moczowych. Chorzy powinni przerwać przyjmowanie inhibitora SGLT-2 i natychmiast zgłosić się do lekarza, jeśli wystąpią objawy kwasicy ketonowej tj. nudności, wymioty, ból brzucha, zmęczenie i trudności w oddychaniu. Jeśli podejrzewa się kwasicę ketonową, należy przerwać podawanie inhibitora SGLT-2 i niezwłocznie wdrożyć leczenie.

Komunikat FDA z 09/2015 r.

Wskazano, iż stosowanie KAN jest związane ze zwiększonym ryzykiem złamań kości i zmniejszaniem gęstości mineralnej kości. Pracownicy służby zdrowia powinni rozważyć czynniki, które przyczyniają się do ryzyka złamania przed rozpoczęciem leczenia KAN.

URPL

W komunikacie z 2016 r. dotyczącym bezpieczeństwa stosowania m.in. produktu leczniczego Invokana poinformowano o najnowszych wynikach pochodzących z badania CANVAS dot. przede wszystkim ryzyka amputacji w obrębie kończyn dolnych (głównie palca stopy). W dokumencie zwrócono uwagę, aby u chorych leczonych KAN m.in. przestrzegać odpowiednich wytycznych dotyczących profilaktyki zespołu stopy cukrzycowej, monitorować chorych z grup ryzyka amputacji, wcześniej wdrażać leczenie chorób stopy, a w ramach działań zapobiegawczych rozważyć przerwanie leczenia KAN u chorych, u których wystąpi poważne powikłanie, co najmniej do czasu jego ustąpienia. W warunkach zwiększonej ostrożności zalecono obserwację chorych pod kątem wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów utraty wody i elektrolitów oraz zapewnić chorym wystarczające nawodnienie, aby zapobiec zmniejszeniu objętości płynu zewnątrzkomórkowego.

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, u których kanagliflozyna ma być stosowana w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny. Zgodnie z wyjaśnieniami wnioskodawcy interwencja została zawężona do najczęściej stosowanych skojarzeń, rekomendowanych przez wytyczne kliniczne, tj. KAN+MET oraz KAN+MET+SU.

W przypadku wyboru komparatorów przede wszystkim poszukiwano badań, pozwalających na bezpośrednie porównanie terapii wnioskowanej z całkowicie refundowanymi technologiami alternatywnymi (KAN+MET vs SU+MET). W przypadku braku takich badań, do przeglądu włączano badania porównujące bezpośrednio ocenianą interwencję względem terapii częściowo refundowanej w Polsce (porównanie KAN+MET+SU vs SITA+MET+SU; nier refundowana sitagliptyna). W przypadku porównania z insulinoterapią, ze względu na brak badań head-to-head wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie, wykorzystując dwa badania RCT (CANTATA-MSU oraz Russel-Jones 2009).

Przedstawione w AKL punkty końcowe dotyczą przede wszystkim oceny kontroli glikemii i innych zastępczych punktów końcowych. Należy mieć jednak na uwadze, że są one zgodne z parametrami, dla których określono wartości docelowe w leczeniu cukrzycy w wytycznych PTD 2018, a ocena stężenia HbA1c, która w badaniach stanowiła pierwszorzędorzędowy punkt końcowy jest wskazywana przez inne rekomendacje jako narzędzie kontroli wyrównania glikemii.

Wniosek refundacyjny dotyczy opakowania 100 mg kanagliflozyny – należy zauważyć, że wyniki analizy klinicznej wskazują na lepsze efekty w zakresie skuteczności terapii dla dawki 300 mg (w tym porównanie z sitagliptyną w terapii trójlekowej dostępne wyłącznie dla 300 mg KAN); można podejrzewać, że większość pacjentów będzie przyjmować większe dawki KAN mg. Poszczególne wyniki omówiono w rozdziale dotyczącym 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności oraz 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej zadeklarowanym przez wnioskodawcę było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Invokana (kanagliflozyna) w leczeniu dorosłych chorych na cukrzycę typu 2, u których inne produkty lecznicze zmniejszające glikemię stosowane razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają właściwej kontroli glikemii.

W analizie użyteczności kosztów, z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ + pacjenta), porównano:

- kanagliflozynę w skojarzeniu z metforminą (KAN + MET) z metforminą w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika (MET + SU);
- kanagliflozynę w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika (KAN + MET + SU) z metforminą w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika oraz sitagliptyną (SITA + MET + SU);
- kanagliflozynę w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika (KAN + MET + SU) z metforminą w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika insuliną glargine (InsGLAR + MET + SU).

Wnioskodawca wykorzystał zewnętrzny, tj. w formie aplikacji internetowej, model IMS CORE Diabetes Model w wersji 9.0. Model IMS CORE łączy kilkanaście submodeli Markowa modelujących powikłania cukrzycy oraz symulacji Monte Carlo. Model uwzględnia następujące powikłania: zawał mięśnia sercowego, choroba niedokrwienna serca, zastoinowa niewydolność serca, udar, choroba naczyń obwodowych, neuropatia, owrzodzenie stóp i amputacja, retinopatia, obrzęk plamki żółtej, zaćma, nefropatia, hipoglikemia, kwasica ketonowa, depresja oraz umieralność z przyczyn innych niż związanych z powikłaniami cukrzycy. Horyzont czasowy 50-letni, odpowiadający dożywności.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Badanie CANTATA-SU – porównanie bezpośrednio KAN + MET vs. MET + SU.

Badanie CANTATA-D2 – porównanie bezpośrednio KAN + MET + SU vs. SITA + MET + SU.

Badania CANTATA-MSU oraz Russel-Jones 2009 – porównanie pośrednio KAN + MET + SU vs. InsGLAR + MET + SU.

Uwzględnione koszty

Koszty doustnych leków przeciwcukrzycowych, insulinoterapii, testów paskowych oraz prewencji i leczenia powikłań.

Użyteczności stanów zdrowia

W modelu uwzględniono użyteczności 36 stanów związanych z powikłaniami cukrzycy oraz stanu bez powikłań. Użyteczności przypisano na podstawie prawidłowego przeglądu systematycznego. Większość wykorzystanych wartości pochodzi z publikacji Clarke 2002, Bagust 2005, Fenwick 2012 i Currie 2006.

Dyskontowanie

5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych w scenariuszu podstawowym.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 22. Wyniki analizy podstawowej – porównanie KAN 100 mg + MET vs. MET + SU

[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]	[Redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie KAN 100 mg + MET w miejsce MET + SU jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania KAN 100 mg + MET vs. MET + SU wyniósł z perspektywy NFZ [Redacted]. Ten sam ICUR z perspektywy wspólnej wyniósł [Redacted].

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej – porównanie KAN 300 mg + MET vs. MET + SU

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

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie KAN 300 mg + MET w miejsce MET + SU jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania KAN 300 mg + MET vs. MET + SU wyniósł z perspektywy NFZ [Redacted]. Ten sam ICUR z perspektywy wspólnej wyniósł [Redacted].

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej – porównanie KAN 300 mg + MET + SU vs. SITA + MET + SU

[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]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie KAN 300 mg + MET + SU w miejsce SITA + MET + SU jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania KAN 300 mg + MET + SU vs. SITA + MET + SU wyniósł z perspektywy [Redacted]. Ten sam ICUR z perspektywy wspólnej wyniósł [Redacted].

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej – porównanie KAN 100 mg + MET + SU vs. InsGLAR + MET + SU

[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]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie KAN 100 mg + MET + SU w miejsce InsGLAR + MET + SU jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania KAN 100 mg + MET + SU vs. InsGLAR + MET + SU wyniósł z perspektywy [Redacted]. Ten sam ICUR z perspektywy wspólnej wyniósł [Redacted].

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej – porównanie KAN 300 mg + MET + SU vs. InsGLAR + MET + SU

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie KAN 300 mg + MET + SU w miejsce InsGLAR + MET + SU jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania KAN 300 mg + MET + SU vs. InsGLAR + MET + SU wyniósł z perspektywy [redacted]. Ten sam ICUR z perspektywy wspólnej wyniósł [redacted].

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W tabeli poniżej zaprezentowano oszacowane przez wnioskodawcę progowe ceny zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 Ustawy o refundacji.

Tabela 27. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy [zł]

Ceny progowe zostały zaokrąglone do dwóch miejsc po przecinku.

² 139 953 zł

Oszacowane ceny progowe należy porównać w wnioskowaną ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED]

W związku z przedstawieniem badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

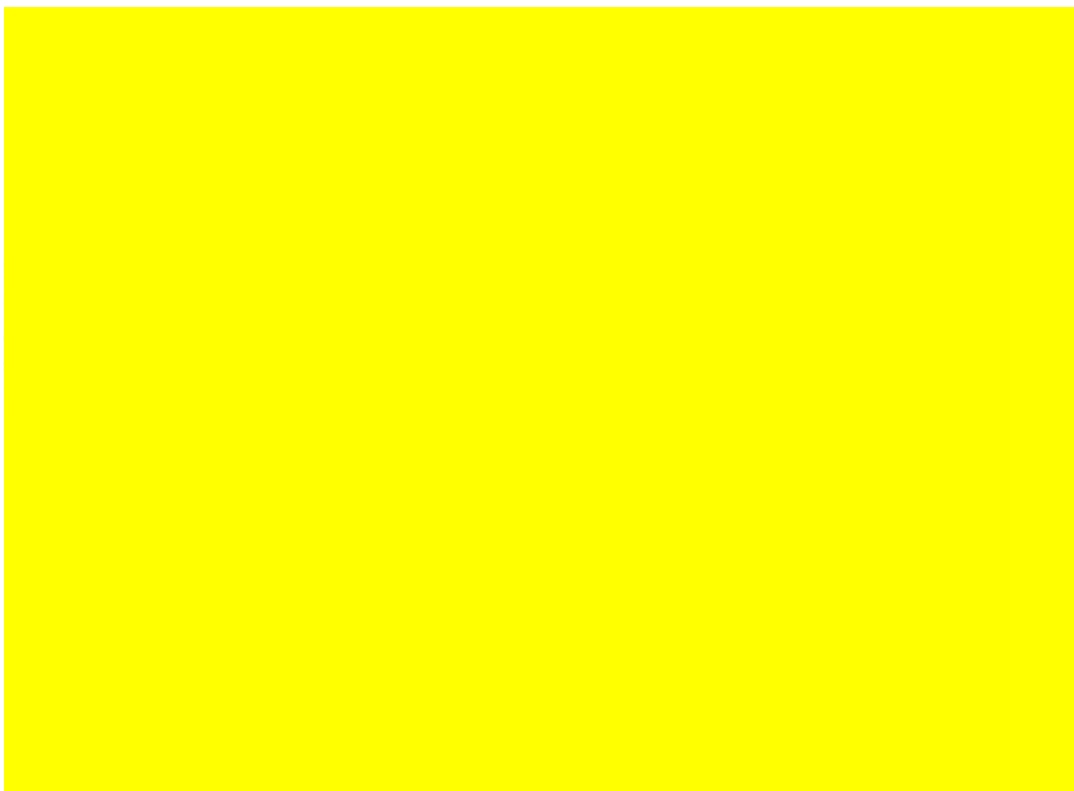
Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W analizie jednokierunkowej przetestowano wpływ zmiany stóp dyskontowych, użyteczności, kosztów i częstości powikłań, metody estymacji jakości życia, metody szacowania ryzyka sercowo-naczyniowego, wpływu poziomu HbA_{1c} na ryzyko powikłań makronaczyniowych oraz metody modelowania progresji parametrów klinicznych (łącznie 10 scenariuszy).

[REDACTED]

Analiza wrażliwości poprawna. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują na stabilność wyników względem badanych parametrów. W analizie probabilistycznej niepokojąco wysokie odsetki symulacji, w których wnioskowana interwencja jest zdominowana (gorsza i droższa od komparatora). Wykresy *scatter plot* znajdują się na ss. 143-147 analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wykresy *scatter plot* z perspektywy NFZ bez uwzględniania RSS.

[REDACTED]





5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Interwencja została zawężona do najczęściej stosowanych skojarzeń KAN + MET oraz KAN + MET + SU.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Porównania przeprowadzono z komparatorami, dla których dostępne były dane kliniczne. W pierwszej kolejności wybierano refundowane komparatory.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont czasowy 50-letni, odpowiadający dożywowotniemu.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę jednokierunkową oraz analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna oraz długość horyzontu czasowego prawidłowe. Należy zaznaczyć, że interwencja została zawężona do najczęściej stosowanych skojarzeń KAN + MET oraz KAN + MET + SU, natomiast porównania przeprowadzono z komparatorami, dla których dostępne były dane kliniczne. W pierwszej kolejności wybierano refundowane komparatory. Wykorzystanie oraz konstrukcja modelu IMS CORE prawidłowe.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe, nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analizy wnioskodawcy aktualne na dzień złożenia wniosku. Od listopada 2018 r. refundowane są dodatkowo produkty lecznicze Symformin XR (metformina) i Salson (gliklazyd). Brak informacji o udziale nowych produktów w refundacji, można jednak przypuszczać, że udział ten jest niewielki i ma znikomy wpływ na wyniki analizy.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Nie przeprowadzono walidacji wewnętrznej z uwagi na wykorzystanie zewnętrznego modelu IMC CORE w formie aplikacji internetowej. Wnioskodawca nie odnalazł długoterminowych badań pozwalających na walidację zewnętrzną.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca odnalazł 13 analiz ekonomicznych, w tym 7 wykorzystujących model IMS CORE, porównujących schematy zawierające KAN z komparatorami uwzględnionymi w niniejszej analizie. [REDACTED]

Szczególną uwagę należy zwrócić na analizę Szmurło 2014 porównującą KAN + MET vs. MET + SU w warunkach polskich. Różnicę w efektach zdrowotnych oszacowana na 0,11 QALY dla dawki 100 mg oraz 0,14 QALY dla dawki 300 mg. ICUR oszacowano na odpowiednio 28 i 73 tys. zł. [REDACTED]

[REDACTED] Brak informacji o horyzoncie czasowym analizy.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Invokana (KAN, kanagliflozyna) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na cukrzycę typu 2, u których można zastosować kanagliflozynę w ramach terapii skojarzonej (z metforminą lub z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, razem z modyfikacją stylu życia pod kątem diety i aktywności fizycznej). Wnioskodawca na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacował koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (MET + SU, akarboza + MET + SU lub insuliny bazowe + MET + SU). Analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach: z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz pacjenta. Przyjęto 2 letni horyzont czasowy. W ramach refundacji (lek dostępny w aptece na receptę), wnioskodawca proponuje utworzenie nowej grupy limitowej. Wpływ zmian w przyjętych założeniach na wyniki analizy testowano w ramach analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy skrajnych – minimalnego i maksymalnego.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa oceniana w analizie obejmowała dorosłych chorych na DM2, u których można zastosować kanagliflozynę w ramach terapii skojarzonej (z metforminą lub z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, razem z modyfikacją stylu życia pod kątem diety i aktywności fizycznej). Populację chorych z cukrzycą typu 2 określono na podstawie liczebności populacji z rozpoznaniem ICD-10: E11 (cukrzyca typu 2) według danych NFZ zaczerpniętych z AWA AOTMiT dla leku Abasaglar (insulina glargine), oraz raportu Najwyższej Izby Kontroli (NIK) pt. „Profilaktyka i Leczenie Cukrzycy Typu 2”. Dane NFZ za lata 2010-2015 uzupełniono o wielkości populacji w roku 2016 określoną w raporcie NIK. Na podstawie tych danych oszacowano trend liniowy liczby chorych z cukrzycą typu 2 na kolejne lata. Średni roczny przyrost populacji chorych na cukrzycę typu 2 w Polsce, na podstawie przytoczonych danych, wynosi 1,41%. Najniższy przyrost miał miejsce w roku 2015 (wzrost populacji o 0,20% w stosunku do roku poprzedniego), a najwyższy w roku 2014 (2,68%). Wariant prawdopodobny populacji, oszacowano na podstawie wartości średniej. Do oszacowania wariantów minimalnego i maksymalnego wykorzystano wartości skrajne. W analizie z perspektywy płatnika publicznego uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów: koszty doustnych leków przeciwcukrzycowych (w tym koszty leku Invokana) i insulinoterapii, koszty testów paskowych stosowanych do pomiaru stężenia glukozy (koszt monitorowania przebiegu choroby), koszty prewencji i leczenia powikłań oraz koszty hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Pozostałe koszty tj. koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszt podania leków zaliczono do kosztów wspólnych.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	214 484 206 487; 223 137	217 503 206 897; 229 119
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0 0; 0	0 0; 0

Wariant **prawdopodobny** (minimalny; maksymalny)

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: perspektywa płatnika publicznego [mln zł]

[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]	[redacted]

* **Wariant prawdopodobny** (minimalny; maksymalny)

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: perspektywa wspólna [mln zł]

[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]	[redacted]

* **Wariant prawdopodobny** (minimalny; maksymalny)

Zgodnie z analizą wpływu na budżet wnioskodawcy inkrementalne koszty NFZ bez uwzględnienia RSS wyniosą: [redacted] w pierwszym roku oraz [redacted] w drugim roku. Te same koszty po uwzględnieniu RSS wyniosą blisko [redacted] w pierwszym roku oraz [redacted] w drugim roku.

W analizie wykonano również oszacowania z perspektywy wspólnej (pacjenta i NFZ). Inkrementalne koszty bez uwzględnienia RSS wyniosą: [redacted] w pierwszym roku oraz [redacted] w drugim roku. Te same koszty po uwzględnieniu RSS wyniosą [redacted] w pierwszym roku oraz [redacted] w drugim roku.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił zaktualizowane wersje AKL
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Warunek spełniony dla DDD 200 mg (WHO Index). Przy założeniu DDD 100mg, lek nie spełnia kryteriów.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wariantów skrajnych (minimalnych i maksymalnych) oraz analizę jednokierunkową dla wybranych parametrów.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Poziom odpłatności, grupa limitowa oraz pozostałe założenia prawidłowe.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawca przetestował wpływ 11 parametrów na wyniki analizy:

1. Uwzględnienie kosztów powikłań.
2. odsetek chorych z cukrzycą typu 2 leczonych Ins+MET.
3. Udziały schematów z KAN w populacji docelowej w I roku refundacji.
4. Przyrost udziałów schematów z KAN w populacji docelowej w II roku refundacji względem I roku refundacji.
5. Udziały schematów z KAN100 w populacji docelowej w I roku refundacji.
6. Udziały schematów z KAN100 w populacji docelowej w II roku refundacji.
7. Zestawienie kosztów leczenia powikłań.

8. Częstość występowania powikłań.
9. Metoda szacowania ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.
10. Wpływ poziomu HbA1c na ryzyko powikłań makronaczyniowych.
11. Metody modelowania progresji parametrów klinicznych.

W toku prac analitycznych zidentyfikowano parametry, które w największym stopniu wpływały na wynik:

[Redacted text]

Szczegóły przedstawiające zmiany procentowe w zależności od wariantu przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 33. Zmiana procentowa w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS

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

Tabela 34. Zmiana procentowa w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS

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

6.3.3. **Obliczenia własne Agencji**

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

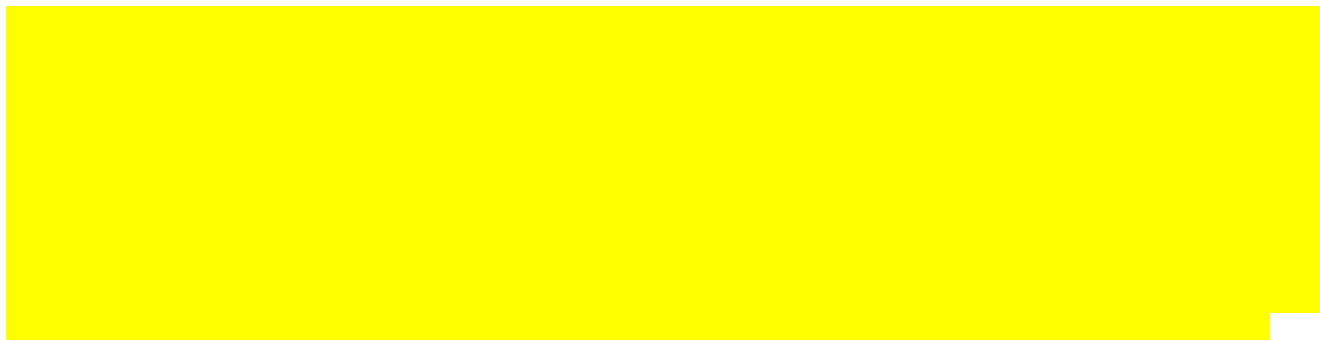


Tabela 35. Inkrementalny wynik Analizy racjonalizacyjnej oraz Analizy wpływu na system ochrony zdrowia [mln zł]



Przedstawiona analiza racjonalizacyjna wydaje się nie brać po uwagę ustawowych mechanizmów obniżki cen przy wydawaniu kolejnych decyzji refundacyjnych.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Invokana (kanagliflozyna) we wskazaniu: „Leczenie pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny”, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Australia (PBS) – <http://www.pbs.gov.au/>;
- Francja (HAS) – <http://www.has-sante.fr/>;
- Kanada (CADTH) – <http://www.cadth.com/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Nowa Zelandia (PHARMAC) - <https://www.pharmac.health.nz/>;
- Wielka Brytania (NICE) – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja (SMC) – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Irlandia (NCPE) – <http://ncpe.ie/>;
- Walia (AWMSG) – <http://www.awmsg.org/>;

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23.11.2018 r., przy zastosowaniu słów kluczowych 'invokana', 'canagliflozin', 'kanagliflozyna'. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych i 2 rekomendacji negatywnych. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na stosowanie kanagliflozyny w monoterapii, oraz w terapii skojarzonej w przypadku chorych u których nie można dostatecznie kontrolować poziomu glikemii, lub stosowanie insuliny i sulfonilomocznik jest przeciwwskazane. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na wysokie koszty zaproponowane przez wnioskodawcę. W żadnej z rekomendacji nie wskazano warunków objęcia refundacją. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 36. Rekomendacje refundacyjne dla Invokana (kanagliflozyna)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2015	Pacjenci chorzy na DM2	Rekomendacja pozytywna Na podstawie przeglądu systematycznego badań RCT dla KAN w skojarzeniu z MET i pochodnych SU, analizy efektywności kosztów oraz informacji uzyskanych od organizacji chorych na DM2, stwierdzono, że KAN jest rekomendowana do stosowania we wnioskowanej populacji w terapii skojarzonej z: MET i SU u chorych, u których terapia wyłącznie za pomocą tych 2 leków nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, i u których nie można zastosować insuliny, pod warunkiem, że koszty terapii KAN nie będą wyższe niż koszty leczenia inhibitorami DPP-4
HAS 2014	Pacjenci dorośli, chorzy na DM2	Rekomendacja pozytywna Produkt leczniczy Invokana uzyskał pozytywną rekomendację (poziom odpłatności 65%) do stosowania w: <ul style="list-style-type: none"> • terapii skojarzonej z MET, w przypadku braku tolerancji / przeciwwskazań dostosowania pochodnych SU; • terapii skojarzonej z MET i SU; • terapii skojarzonej z MET i insuliną. Produkt leczniczy Invokana, został wpisany na listę leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego oraz w innych jednostkach służby zdrowia. Rekomendacja negatywna Invokana uzyskała negatywną rekomendację w następujący schemacie terapeutycznym: <ul style="list-style-type: none"> • terapia skojarzona z SU lub z insuliną – dostarczone badania pod względem metodyki charakteryzują się niską jakością, ponadto wyników z nich pochodzących nie można odnieść do populacji docelowej.
NCPE 2014	Pacjenci dorośli chorzy na DM2	Rekomendacja negatywna NCPE nie zaleca finansowania kanagliflozyny w ramach zaproponowanej struktury kosztowej.
NICE 2014	Pacjenci chorzy na DM2	Rekomendacja pozytywna Kanagliflozyna jest zalecana w schemacie podwójnej terapii w połączeniu z metforminą, tylko w przypadku gdy: sulfonilomocznik jest przeciwwskazany lub nie jest tolerowany lub dana osoba jest poważnie zagrożona hipoglikemią lub jej skutkami. Kanagliflozyna w schemacie potrójnej terapii jest zalecana jako opcja w połączeniu z: metforminą i sulfonilomocznikiem lub metforminą i tiazolidynodionem. Kanagliflozyna jest zalecana w leczeniu DM2 w połączeniu z insuliną z lub bez innych leków przeciwcukrzycowych.

PBAC 2013	Kanagliflozyna w dwulekowej terapii skojarzonej w leczeniu DM2	Rekomendacja pozytywna PBAC rekomenduje finansowanie leku Invokana w dwulekowej terapii skojarzonej z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika. Rekomendacje wydano na podstawie minimalizacji kosztów z sitagliptyną. 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.
SMC 2014	Kanagliflozyna w leczeniu DM2	Rekomendacja pozytywna SMC zaleca finansowanie leku Invokana (kanagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z: <ul style="list-style-type: none">• metforminą (terapia dwulekowa);• metforminą i SOC (terapia trójlekowa);• insuliną i SOC.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 37. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Bez ograniczeń	Nie
Belgia	Tak	Bez ograniczeń	Nie
Bułgaria	Tak	Bez ograniczeń	Nie
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Tak	Wskazanie określone stanem klinicznym	Nie
Dania	Tak	Bez ograniczeń	Nie
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Tak	Dopłata płatnika 75% lub 90% w zależności od wskazania refundacyjnego	Nie
Hiszpania	Tak	Dopłata płatnika 90%	Nie
Holandia	Tak	Bez ograniczeń	Nie
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Tak	Bez ograniczeń	Nie
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Tak	Bez ograniczeń	Nie
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Tak	Dopłata płatnika 90%	Nie
Szwecja	Tak	Bez ograniczeń	Nie
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Tak	Bez ograniczeń	Nie
Włochy	Tak	Bez ograniczeń	Nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Invokana (kanagliflozyna) jest finansowany w 14 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). W 4 finansowanie leku Invokana (kanagliflozyna) jest ograniczone do: wskazań określonym stanem klinicznym, dopłata płatnika 75% lub 90% (w zależności od wskazania refundacyjnego). W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 27.09.2018 r., Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Invokana (kanagliflozyna) 100 mg, tabletki powlekane, 30, tabl. EAN 5909991096106

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 21.11.2018 r., przy czym równoległe wnioskodawca przekazał dostęp do zewnętrznego modelu ekonomicznego. Uzupełnione analizy spełniały wymagania minimalne określonego w ww. rozporządzeniu.

Problem zdrowotny

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 różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. W cukrzycy typu II wydzielanie insuliny zostaje zachowane, ale jest niedostateczne w stosunku do potrzeb, z uwagi na oporność tkanek na jej działanie. W Polsce na cukrzycę choruje ok 9% populacji między 20 a 79 r.ż. W 90-95% przypadków jest to cukrzyca typu II.

Alternatywne technologie medyczne

Polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne wskazują, iż w dwulekowej terapii skojarzonej, gdy monoterapia razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają właściwej kontroli glikemii można zastosować opcje terapeutyczne oparte przede wszystkim na MET w terapii skojarzonej z: pochodnymi sulfonilomocznika; inhibitorami DPP-4; agonistą receptora GLP-1; inhibitorami SGLT-2; agonistą PPAR- γ . W ramach terapii trójlekowej, zaleca się terapię insuliną w stopniowo intensyfikowanych modelach. Rekomendowana jest insulinoterapia prosta (przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej z ewentualną kontynuacją MET (lub innych leków przeciwcukrzycowych), zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze. Wytyczne wskazują także, że w III etapie leczenia należy rozpocząć leczenie trójlekowe z zastosowaniem MET (najczęściej) i 2 innych leków z wcześniejszych etapów leczenia. Spośród wyżej wymienionych opcji terapeutycznych, obecnie w Polsce (zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26.10.2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 105), ze środków publicznych finansowane są: akarboza, metformina, pochodne sulfonilomocznika oraz insuliny, w tym insuliny o przedłużonym uwalnianiu.

Skuteczność kliniczna i praktyczna; analiza bezpieczeństwa

Terapia dwulekowa KAN + MET vs. SU + MET

Zmiana stężenia HbA1c (hemoglobina glikowana) względem wartości początkowych w czasie pierwszych 52 tygodni okresu obserwacji (jak i dla 104 tyg.) była zbliżona w grupie badanej stosującej KAN w dawce 100 mg oraz w grupie kontrolnej (zakładana w badaniu hipoteza non-inferiority dla tego porównania została potwierdzona). Podobnie w przypadku częstości występowania docelowego stężenia HbA1c wynoszącego poniżej 7% i poniżej 6,5% - w przypadku kanagliflozyny 100 mg nie odnotowano IS różnic (niezależnie od długości okresu obserwacji) pomiędzy tą grupą, a grupą otrzymującą SU+MET.

Istotne różnice między grupą badaną a kontrolną (na korzyść grupy badanej) odnotowano natomiast w przypadku kanagliflozyny podawanej w dawce 300 mg w zakresie zmiany stężenia HbA1c względem wartości początkowych, niezależnie od analizowanego okresu obserwacji. IS różnice na korzyść KAN 300 odnotowano także w przypadku częstości występowania docelowego stężenia HbA1c wynoszącego poniżej 7%, ale wyłącznie dla analizy w pełnym okresie obserwacji (0.-104. tygodnie) – w pozostałych przypadkach częstość występowania docelowych stężeń była wyższa w grupie KAN 300 mg, ale bez znaczących różnic między tą grupą, a grupą otrzymującą SU+MET.

W obu analizowanych grupach badanych (KAN 100 mg i KAN 300 mg), zmiana stężenia FPG, zmiana masy ciała, zmiana skurczowego ciśnienia krwi, zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi i zmiana pulsu względem wartości początkowych po pierwszych 52 tygodniach obserwacji oraz w całym okresie obserwacji (0.-104. tyg.), była większa niż w grupie kontrolnej, a różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej.

Niezależnie od analizowanego okresu obserwacji, częstość występowania udokumentowanych epizodów hipoglikemii oraz hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia, była znamienne statystycznie niższa w grupach badanych (KAN100 mg i KAN 300mg), niż w grupie kontrolnej.

Wykazano, że KAN w porównaniu z SU w terapii dodanej do MET charakteryzuje się porównywalnym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (nieznacznie wyższy odsetek w grupie SU+MET). W grupie pacjentów leczonych KAN (dot. obu dawek) raportowano mniej zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu, dla wszystkich analizowanych okresów trwania badania; w większości różnice między grupami badanymi KAN a grupą kontrolną dla tego punktu końcowego były IS, na korzyść KAN.

Należy jednak zauważyć, że ze względu na mechanizm działania, kanagliflozyna zwiększa wydzielenie glukozy do moczu, w związku z czym IS częściej w grupach badanych niż w grupie kontrolnej obserwowano grzybicę narządów płciowych (poza podgrupą mężczyzn w etapie przedłużonym badania), zakażenie dróg moczowych (grupa KAN w dawce 100 mg) oraz zdarzenia niepożądane związane z diurezą osmotyczną (w czasie 0.-104. tyg.). Jednak, jak wskazują autorzy publikacji, zdarzenia te były jednak nieliczne i miały łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia.

Terapia trójlekowa KAN + MET +SU vs. SITA + MET + SU

W przypadku porównania kanagliflozyny (oceniano wyłącznie dawkę 300 mg) z sitagliptyną w terapii trójlekowej wykazano, że zmiana stężenia HbA1c, zmiana stężenia FPG, zmiana stężenia PPG, zmiana ciśnienia krwi, zmiana stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu HDL oraz zmiana masy ciała względem wartości początkowych była większa w grupie stosującej KAN+MET+SU niż w grupie kontrolnej. Według danych przedstawionych przez autorów publikacji różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść KAN (dla pierwszorzędnego punktu końcowego tj. zmiany HbA1c potwierdzono hipotezę non-inferiority oraz superiority).

W grupie chorych stosujących terapię KAN+MET+SU, częstość występowania docelowego stężenia HbA1c wynoszącego poniżej 7,0% i poniżej 6,5% również była większa niż w grupie kontrolnej, jednak IS różnice wykazano jedynie dla HbA1c <7%.

W badaniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną w odniesieniu do częstości występowania udokumentowanych epizodów hipoglikemii, epizodów hipoglikemii potwierdzonej biochemicznie oraz epizodów hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia.

Ryzyko wystąpienia zakażeń dróg moczowych było porównywalne we wszystkich badanych grupach, natomiast w grupie KAN ponad pięciokrotnie częściej raportowano grzybicę narządów płciowych, ponad czterokrotnie częściej występowały zakażenia grzybicze pochwy i sromu. Odnotowano również 19-krotnie wyższe ryzyko [RR (95% CI) = 19,73 (2,67; 146,08)] wystąpienia grzybicy narządów płciowych mężczyzn.

Terapia trójlekowa KAN+MET+SU vs InsGLAR + MET+SU – porównanie pośrednie

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między grupami stosującymi terapię KAN+MET+SU (dotyczy obu rozpatrywanych dawek KAN) a grupą otrzymującą InsGLAR+MET+SU w zakresie zmiany stężenia HbA1c po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych. IS różnice na korzyść grupy badanej odnotowano jedynie w zakresie średniej zmiany masy ciała po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych.

Nie odnotowano IS różnic między grupami w zakresie częstości występowania docelowego stężenia HbA1c oraz częstości występowania epizodów hipoglikemii o niewielkim nasileniu oraz epizodów hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia, częstości występowania zdarzeń niepożądanych ciężkich oraz ZN ogółem, a także zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz częstości zakażeń dróg moczowych.

Program CANVAS – uzupełniająca ocena bezpieczeństwa

W przypadku ocenianego pierwszorzędnego, złożonego punktu końcowego, jakim była ocena ryzyka wystąpienia zgonu z powodów sercowo-naczyniowych oraz ryzyka wystąpienia zawału serca i udaru, nie prowadzących do zgonu, w programie CANVAS odnotowano istotnie statystycznie rzadsze jego występowanie wśród chorych stosujących KAN niż w grupie PLC. Podobne wyniki uzyskano w zakresie oceny ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny.

W przypadku oceny częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, dla większości zdarzeń nie wykazano zwiększonego ryzyka ich wystąpienia wśród chorych stosujących KAN w porównaniu do grupy otrzymującej PLC. Częstość występowania złamań niskoenergetycznych była większa w grupie KAN niż w grupie PLC, podobnie jako ryzyko amputacji palców/ stóp/ kończyn, na co zwrócono szczególną uwagę w komunikacie URPL, FDA oraz w ChPL leku Invokana.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W analizie użyteczności kosztów, w 50-letnim horyzoncie czasowym (odpowiadającym dożywotniemu) z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ + pacjenta), porównano:

- kanagliflozynę w skojarzeniu z metforminą (KAN + MET) z metforminą w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika (MET + SU);
- kanagliflozynę w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika (KAN + MET + SU) z metforminą w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika oraz sitagliptyną (SITA + MET + SU);
- kanagliflozynę w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika (KAN + MET + SU) z metforminą w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika insuliną glarginę (InsGLAR + MET + SU).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie KAN 100 mg + MET w miejsce MET + SU jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania KAN 100 mg + MET vs. MET + SU wyniósł z perspektywy NFZ [redacted]. Ten sam ICUR z perspektywy wspólnej wyniósł [redacted].

Stosowanie KAN 300 mg + MET w miejsce MET + SU jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania KAN 300 mg + MET vs. MET + SU wyniósł z perspektywy NFZ [redacted] bez RSS. Ten sam ICUR z perspektywy wspólnej wyniósł [redacted]. Wartości te znajdują się poniżej progów opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Stosowanie KAN 300 mg + MET + SU w miejsce SITA + MET + SU jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania KAN 300 mg + MET + SU vs. SITA + MET + SU wyniósł z perspektywy NFZ [redacted]. Ten sam ICUR z perspektywy wspólnej wyniósł [redacted].

Stosowanie KAN 100 mg + MET + SU w miejsce InsGLAR + MET + SU jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania KAN 100 mg + MET + SU vs. InsGLAR + MET + SU wyniósł z perspektywy NFZ [redacted]. Ten sam ICUR z perspektywy wspólnej wyniósł [redacted].

Stosowanie KAN 300 mg + MET + SU w miejsce InsGLAR + MET + SU jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania KAN 300 mg + MET + SU vs. InsGLAR + MET + SU wyniósł z perspektywy NFZ [redacted]. Ten sam ICUR z perspektywy wspólnej wyniósł [redacted].

[redacted] W związku z przedstawieniem badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują na stabilność wyników względem badanych parametrów. W analizie probabilistycznej niepokojąco wysokie odsetki symulacji, w których wnioskowana interwencja jest zdominowana (gorsza i droższa od komparatora). [redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z analizą wpływu na budżet wnioskodawcy inkrementalne koszty NFZ bez uwzględnienia RSS wyniosą: [redacted] w pierwszym roku oraz [redacted] w drugim roku. Te same koszty po uwzględnieniu RSS wyniosą [redacted] w pierwszym roku oraz [redacted] w drugim roku.

W analizie wykonano również oszacowania z perspektywy wspólnej (pacjenta i NFZ). Inkrementalne koszty bez uwzględnienia RSS wyniosą: [redacted] w pierwszym roku oraz [redacted] w drugim roku. Te same koszty po uwzględnieniu RSS wyniosą [redacted] w pierwszym roku oraz [redacted] w drugim roku.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Invokana (kanagliflozyna) we wnioskowanym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych i 2 rekomendacji negatywnych. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na stosowanie kanagliflozyny w monoterapii, oraz w terapii skojarzonej w przypadku chorych u których nie można dostatecznie kontrolować

poziomu glikemii, lub stosowanie insuliny i sulfonilomocznik jest przeciwwskazane. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na wysokie koszty zaproponowane przez wnioskodawcę. W żadnej z rekomendacji nie wskazano warunków objęcia refundacją.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Brak uwag.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- 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 sulfonyleurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care* 2013 Sep; 36(9):2508–2515.
- 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.
- CANTATA-D2**
Wilding J.P., Charpentier G., Hollander P. i in., 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 Dec;67 (12): 1267-82
Janssen. The CANTATA-D2 Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Second 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.
- CANTATA-SU**
Janssen Research & Development, LLC. CANagliflozin Treatment And Trial Analysis-Sulfonylurea (CANTATA-SU) SGLT2 Add-on to Metformin Versus Glimepiride.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00968812?term=00968812&rank=1>
- Leiter L.A., Yoon K.H. Arias P. i in., Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study., *Diabetes Care.* 2015 Mar; 38 (3): 355-64.
- CANVAS**
Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. i in., Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes., *N Engl J Med.* 2017 Aug 17; 377 (7): 644-657
- 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 sulfonyleurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52(10):2046–2055.
- 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.

Rekomendacje kliniczne

- AACE/ACE 2018**
Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2018 executive summary, 2018 r. <https://www.aace.com/sites/all/files/diabetes-algorithm-executive-summary.pdf> [data dostępu: 28.11.2018 r.]
- ADA 2017**
Standards of medical care in diabetes 2017r., <https://www.aace.com/sites/all/files/diabetes-algorithm-executive-summary.pdf> [data dostępu: 28.11.2018 r.]
- ADS 2016**
A new blood glucose management algorithm for type 2 diabetes A position statement of the Australian Diabetes Society 2016r., <https://diabetessociety.com.au/downloads/20141218%20A%20New%20Blood%20Glucose%20Management%20Algorithm%20for%20Type%20Diabetes.pdf> [data dostępu: 28.11.2018 r.]
- AWMF 2014**
Therapie des Typ-2-Diabetes, 2014 r. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL_Typ-2_Therapie-lang_Apr_2014.pdf [data dostępu: 28.11.2018 r.]
- CJD 2013**
A Publication of the Professional Sections of the Canadian Diabetes Association 2013r., http://guidelines.diabetes.ca/App_Themes/CDACPG/resources/cpg_2013_full_en.pdf [data dostępu: 28.11.2018 r.]
- IDF 2017**
IDF Clinical Practice Recommendations for managing Type 2 Diabetes in Primary Care 2017r., <https://www.idf.org/component/attachments/attachments.html?id=1585&task=download> [data dostępu: 28.11.2018 r.]
- NICE 2015**
Type 2 diabetes in adults: management 2015r., <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28#> [data dostępu: 28.11.2018 r.]

- PTD 2018** Gumprecht J i współ., 2018. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018, Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, Diabetologia Praktyczna, Tom 4, Nr 1. https://journals.viamedica.pl/diabetologia_praktyczna/article/view/57129/42992 [data dostępu: 27.11.2018 r.]
- RACGP 2016** General practice management of type 2 diabetes 2016 r., <https://static.diabetesaustralia.com.au/s/fileassets/diabetes-australia/5d3298b2-abf3-487e-9d5e-0558566fc242.pdf> [data dostępu: 28.11.2018 r.]
- SIGN 2017** Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes 2017 r., <https://www.sign.ac.uk/assets/sign154.pdf> [data dostępu: 28.11.2018 r.]

Rekomendacje finansowe

- CADTH 2015** Canagliflozin (Invokana — Janssen Inc.) Indication: Type 2 Diabetes Mellitus; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2015 r. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0370_Invokana_Jan-19_15.pdf [data dostępu: 27.11.2018 r.]
- HAS 2014** Canagliflozin, Request for Inclusion; Haute Autorite De Sante, 2014 r. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-09/invokana_en_ct13512_def.pdf [data dostępu 27.11.2018 r.]
- NCPE 2014** Cost Effectiveness of canagliflozin (Invokana®) for adults with type 2 diabetes mellitus to improve glycaemic control as monotherapy or add-on therapy with other anti-hyperglycaemic agents including insulin, when these, together with diet and exercise, do not provide adequate glycaemic control; National Centre for Pharmacoeconomics 2014 r. <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2013/04/Summary-Canagliflozin2.pdf> [data dostępu: 27.11.2018 r.]
- NICE 2014** Canagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes; National Institute for Health and Care Excellence, 2014 r. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta315/resources/canagliflozin-in-combination-therapy-for-treating-type2-diabetes-pdf-82602428123077> [data dostępu: 27.11.2018 r.]
- PBAC 2013** The submission requested an Authority required listing for treatment of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) as dual oral combination therapy with metformin or a sulfonylurea; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2013 r. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/canagliflozin-psd-07-2013.pdf> [data dostępu: 27.11.2018 r.]
- SMC 2014** Canagliflozin, 100mg and 300mg film-coated tablets (Invokana); Scottish Medicines Consortium, 2014 r. r. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1410/canagliflozin_invokana_final_may_2014_for_website.pdf [data dostępu: 27.11.2018 r.]

Pozostałe publikacje

- AWA OT.4350.14.2017** Vipidia (alogliptyna) we wskazaniu: „Leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy (metforminą lub pochodną sulfonilomocznika), jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii, a stosowanie ich w skojarzeniu jest przeciwwskazane.” Warszawa, październik 2017
- ChPL Invokana** Charakterystyka Produktu Leczniczego Invokana https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/invokana-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 27.11.2018 r.]
- Moczulski 2010** Moczulski D., red. Wielka Interna, Diabetologia 2010, Warszawa: Medical Tribune Polska.
- Szczeklik 2017** Gajewski P., red., Interna Szczeklika 2017, Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, IX: 2191.

14. Załączniki

- Zał. 1. Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu na podstawie obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r.