



Rekomendacja nr 127/2018

z dnia 15 grudnia 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego 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

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego 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, **pod warunkiem** [REDACTED]

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, ale pod warunkiem [REDACTED]

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu oparto na czterech badaniach klinicznych: CANTATA-SU, CANTATA-D2, CANTATA-MSU, Russel-Jones 2009. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa została uzupełniona o wyniki z badań CANVAS i CANVAS-R.

Terapia dwulekowa kanagliflozyną lub glimepirydem w skojarzeniu z metforminą wykazywała różnice istotnie statystycznie na korzyść kanagliflozyny w odniesieniu stężenia HbA1c, stężenia glukozy na czczo, obniżenia masy ciała, ciśnienia tętniczego krwi i epizodów hipoglikemii. W grupie pacjentów leczonych KAN raportowano znamienne mniej zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu.

Wyniki badania CANTATA-D2 dla porównania bezpośredniego kanagliflozyny w dawce 300 mg z inhibitorem DPP-4 (sitagliptyna) w terapii skojarzonej z metforminą i glimepirydem wykazały różnice istotnie statystycznie na korzyść kanagliflozyny w zakresie: redukcji poziomu HbA1c,



redukcji stężenia glukozy w osoczu na czczo, redukcji stężenia glukozy w osoczu po posiłku, zmiany masy ciała, zmiany wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi.

Wyniki porównania pośredniego terapii trójlekowej KAN+MET+SU vs insulina (GLARGINE) + MET+SU (analiza zbieżnych punktów końcowych z badań CANTATA-MSU i Russel-Jones 2009) wskazują na podobną efektywność w zakresie zmiany stężenia HbA1c, częstości hipoglikemii i działań niepożądanych (także zakażeń układu moczowego) po 26 tygodniach leczenia.

Analiza ekonomiczna wykazała, że wnioskowana technologia jest

Inkrementalny wpływ na budżet płatnika pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ocenianego leku jest znaczący i sięga kilkudziesięciu milionów w zależności od roku analizy. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji i udziałów w rynku.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Invokana (kanagliflozyna), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tab., EAN: 5909991096106, 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. Proponowana cena zbytu netto (zgodna z wnioskiem refundacyjnym) to

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym z odpłatnością ryczałtową, w ramach nowej grupy limitowej.

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

Głównymi czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy typu II są predyspozycje genetyczne (występowanie choroby w rodzinie) oraz czynniki środowiskowe (nadwaga oraz otyłość, mała aktywność fizyczna, nieodpowiednia dieta).

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 cukrzycy typu II zalicza się: osłabienie, spadek masy ciała, zwiększone oddawanie moczu, nadmierne pragnienie.

Najistotniejszy wpływ na rokowanie w cukrzycy typu II mają powikłania sercowo-naczyniowe. Cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, jednak w przypadku wystąpienia powikłań makroangiopatycznych intensywne leczenie hipoglikemizujące nie przynosi tak istotnych

korzyści jak leczenie nadciśnienia tętniczego. W związku z powyższym konieczne jest rozpoznanie stanu przedcukrzycowego i postępowanie behawioralne, mające udowodnioną skuteczność w zapobieganiu lub opóźnieniu rozwoju cukrzycy typu 2.

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

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne wskazują, że w dwulekowej terapii skojarzonej, gdy monoterapia razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają właściwej kontroli glikemii można zastosować opcje terapeutyczne oparte przede wszystkim na metforminie (MET) w terapii skojarzonej z pochodnymi sulfonylomocznika, 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.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych główną alternatywną technologią wobec Invokana (kanagliflozyna) są leki: sulfonomoczniki, biguanidy, DPP4, flozyny.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2018 r., poz. 105), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są akarboza, metformina, pochodne sulfonylomocznika oraz insuliny, w tym insuliny o przedłużonym uwalnianiu.

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Invokana (kanagliflozyna, KAN) 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 wskazał:

- dla terapii dwulekowej KAN + MET – metformina w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika, inhibitorami DPP-4, agonistą receptora GLP-1, innymi niż KAN inhibitorami SGLT-2, agonistą PPAR- γ ;
- dla terapii trójlekowej KAN + MET + SU – 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 .

Porównania przeprowadzono z komparatorami, dla których dostępne były dane kliniczne. W pierwszej kolejności wybierano refundowane komparatory. W przypadku terapii dwulekowej porównywano KAN+MET vs MET+SU, a w przypadku terapii trójlekowej KAN+MET+SU vs SITA+MET+SU; KAN + MET + SU vs. InsGLAR+MET+SU

Wybór uznaje się za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Transporter SGLT-2, ulegający selektywnej ekspresji w kanalikach nerkowych, jest w głównej mierze odpowiedzialny za wchłanianie zwrotne filtrowanej glukozy ze światła kanalików. U pacjentów z cukrzycą występuje zwiększone zwrotne wchłanianie glukozy, co może wpływać na utrzymujące się podwyższone stężenia glukozy. Kanagliflozyna jest doustnym czynnym inhibitorem SGLT-2. Poprzez hamowanie SGLT-2, kanagliflozyna zmniejsza reabsorpcję przefiltrowanej glukozy i zmniejsza próg nerkowy dla glukozy (RTG) i w ten sposób zwiększa UGE (wydzielanie glukozy do moczu), co skutkuje

u pacjentów z cukrzycą typu 2 zmniejszeniem podwyższonego stężenia glukozy w tym niezależnym od insuliny mechanizmie.

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

Wnioskowany lek, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), 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.

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa w stosunku do zarejestrowanego wskazania.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w porównaniu z komparatorami w analizowanym wskazaniu oparto o badania pierwotne:

- CANTATA-SU – wieloośrodkowe, randomizowane, trzyramienne badanie kliniczne III fazy z zaślepieniem i aktywną grupą kontrolną, porównujące kanagliflozynę (KAN) z glimepirydem (SU) w terapii skojarzonej z MET. Liczba pacjentów włączona do badania wynosiła: grupa KAN 100 mg/g – 483 (liczba utraconych pacjentów – 88), grupa KAN 300 mg/d – 485 (liczba utraconych pacjentów – 105), grupa SU – 482 (liczba utraconych pacjentów – 96). Okres leczenia wynosił 52 tygodnie. Jakość badania została oceniona na 5/5 wg skali Jadad;
- CANTATA-D2 - wieloośrodkowe, randomizowane, trzyramienne badanie kliniczne III fazy z zaślepieniem i aktywną grupą kontrolną, porównujące kanagliflozynę (KAN) z inhibitorem DPP-4 (SITA) w terapii skojarzonej z MET i SU. Do badania włączono 1 975 pacjentów, w tym do grupy KAN – 1 009 (liczba utraconych pacjentów – 123) oraz do grupy SITA – 966 (liczba utraconych pacjentów – 168). Okres leczenia wynosił 52 tyg. Jakość badania została oceniona na 5/5 wg skali Jadad;
- CANTATA-MSU - wieloośrodkowe, randomizowane, trójramienne badanie kliniczne III fazy, porównujące kanagliflozynę (KAN) z placebo (PLC) w terapii skojarzonej z MET i SU. Liczba pacjentów włączona do badania wynosiła: grupa KAN 100 mg/g – 157 (liczba utraconych pacjentów – 28), grupa KAN 300 mg/d – 156 (liczba utraconych pacjentów – 27), grupa PLC – 156 (liczba utraconych pacjentów – 33). Okres leczenia wynosił 26 tygodni. Jakość badania została oceniona na 5/5 wg skali Jadad;

- Russel-Jones 2009 - wieloośrodkowe, randomizowane, trzymienne badanie kliniczne III fazy z zaślepieniem i z aktywną grupą kontrolną oraz placebo. W analizie uwzględniono ramię: PLC + MET 2000 mg/d + SU 4 mg/d vs. insulina glargine (InsGLAR) + MET 2000 mg/d + SU (GLIM) 4 mg/d. Liczba pacjentów włączona do badania wynosiła 661 (grupa InsGLA/MET/GLIM – 451; grupa PLC/MET/GLIM – 210). Okres leczenia wynosił 26 tygodni. Jakość badania została oceniona na 3/5 wg skali Jadad;

Do dodatkowej analizy klinicznej włączono:

- CANVAS - 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). 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).
- EUnetHTA 2014 – raport dotyczący m.in. jakości życia pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych kanagliflozyną.

W ocenie jakości życia wykorzystano skalę SF-36 (ang. *The Medical Outcomes Study 36-Items Short – Form Health Survey*). Kwestionariusz SF-36 jest narzędziem ogólnym do pomiaru zależnej od stanu zdrowia jakości życia. Składa się z 36 pytań w 11 kategoriach, które pozwalają wyróżnić 8 aspektów jakości życia, takich jak: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego. Dodatkowo oceniany jest stan zdrowia w porównaniu ze stanem sprzed roku.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa posłużono się następującymi parametrami:

- LSMD - ang. *least squares mean difference*, różnica średnich najmniejszych kwadratów;
- MD – ang. *mean differences*, różnica średnich;
- NNH – ang. *number needed to harm*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego;
- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego;
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans;
- RR - ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów.

Skuteczność kliniczna

Terapia dwulekowa

Porównanie bezpośrednie KAN + MET vs. SU + MET

Zgodnie z wynikami badania CANTATA-SU wykazano różnice istotne statystycznie dla porównania kanagliflozyny vs glimepiryd w terapii dodanej do metforminy na korzyść kanagliflozyny w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali poziom HbA1c (hemoglobina glikowana) <7%, w grupie pacjentów otrzymujących KAN w dawce 300 mg (po 104 miesiącach obserwacji) – o 29% wyższa szansa uzyskania HbA1c na poziomie <7% - OR=1,29 (95%CI: 1,00; 1,66), a NNT=17 (95%CI: 8;200).

Badania CANTATA-SU wykazało różnice istotne statystycznie na korzyść KAN + MET w zakresie:

- redukcja poziomu HbA1c w grupie KAN 300 mg:
 - po 52 tygodniach obserwacji – LSMD=-0,12 (95%CI: -0,22; -0,02);
 - po 104 tygodniach obserwacji – LSMD=-0,18(95%CI: -0,29; -0,08);
- redukcja poziomu FPG (ang. *fasting plasma glucose*; stężenie glukozy w osoczu na czczo):
 - w grupie KAN 100 mg:
 - po 52 tygodniach obserwacji – LSMD=-0,33 (95%CI: -0,6; -0,1);
 - po 104 tygodniach obserwacji – LSMD=-0,5(95%CI: -0,7; -0,3);
 - w grupie KAN 300 mg:
 - po 52 tygodniach obserwacji – LSMD=-0,51 (95%CI: -0,7; -0,3);
 - po 104 tygodniach obserwacji – LSMD=-0,7(95%CI: -0,9; -0,4);
- zmiana masy ciała:
 - w grupie KAN 100 mg:
 - po 52 tygodniach obserwacji – LSMD=-5,2 (95%CI: -5,7; -4,7);
 - po 104 tygodniach obserwacji – LSMD=-5,1(95%CI: -5,6; -4,5);
 - w grupie KAN 300 mg:
 - po 52 tygodniach obserwacji – LSMD=-5,7 (95%CI: -6,2; -5,1);
 - po 104 tygodniach obserwacji – LSMD=-5,2(95%CI: -5,7; -4,6);
- zmiana SBP (ang. *systolic blood pressure*; skurczowe ciśnienie krwi):
 - w grupie KAN 100 mg:
 - po 52 tygodniach obserwacji – LSMD=-3,5 (95%CI: -4,9; -2,1);
 - po 104 tygodniach obserwacji – LSMD=-3,7(95%CI: -5,2; -2,3);
 - w grupie KAN 300 mg:
 - po 52 tygodniach obserwacji – LSMD=-4,8 (95%CI: -6,2; -3,4);
 - po 104 tygodniach obserwacji – LSMD=-4,8 (95%CI: -6,2; -3,4);
- zmiana DBP (ang. *diastolic blood pressure*; rozkurczowe ciśnienie krwi):
 - w grupie KAN 100 mg:
 - po 52 tygodniach obserwacji – LSMD=-1,7 (95%CI: -2,6; -0,8);
 - po 104 tygodniach obserwacji – LSMD=-1,3(95%CI: -2,2; -0,3);
 - w grupie KAN 300 mg:
 - po 52 tygodniach obserwacji – LSMD=-2,4 (95%CI: -3,3; -1,5);
 - po 104 tygodniach obserwacji – LSMD=-2,2(95%CI: -3,1; -1,3).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (KAN + MET vs. SU + MET) w zakresie pozostałych punktów końcowych (uzyskanie HbA1c <7% u pacjentów otrzymujących 100 mg KAN po 52 i 100 tygodniach obserwacji; uzyskanie HbA1c <7% u pacjentów otrzymujących 300 mg KAN po 52 tygodniach obserwacji; uzyskanie HbA1c <6,5% u pacjentów otrzymujących 100 mg lub 300 mg KAN po 52 i 100 tygodniach obserwacji; redukcji poziomu HbA1c w grupie KAN 100 mg).

Terapia trójlekowa

Porównanie bezpośrednie KAN + MET +SU vs. SITA + MET +SU

Analiza wyników punktów końcowych z badania CANTATA-D2 wykazała różnice istotne statystycznie w zakresie stężenia HbA1c na poziomie poniżej 7%. Wykazano, że częstość występowania docelowego stężenia HbA1c <7,0% była większa w grupie KAN niż w grupie SITA (NNT=9 (95%CI: 6; 20)).

Ponadto badanie CANTATA-D2 wykazało, że leczenie kanagliflozyną w dawce 300 mg w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu do sitagliptyny podawanej w tym samym schemacie powoduje po 52 tygodniu obserwacji w stosunku do wartości początkowej znamiennej statystycznie:

- redukcję poziomu HbA1c – LSMD=-0,37 (95%CI: -0,50;-0,25);
- redukcję stężenia glukozy w osoczu na czczo – LSMD=-1,34 (95%CI: 0,164);
- redukcję stężenia glukozy w osoczu po posiłku – LSMD=-1,0 (95%CI: -1,9; -0,1);
- zmianę masy ciała - LSMD=-2,80 (95%CI: 0,3);
- zmianę wartości ciśnienia skurczowego - LSMD=-5,9 (95%CI: -7,6; -4,2);
- zmianę wartości ciśnienia rozkurczowego - LSMD=-2,7 (95%CI: -3,8; -1,7).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (KAN + MET +SU vs. SITA + MET +SU) w zakresie odsetka pacjentów, u których poziom HbA1c zredukowano do <6,5%.

Porównanie pośrednie KAN+MET+SU vs. InsGLAR+MET+SU

Analiza wyników zbieżnych punktów końcowych z badań CANTATA-MSU (dla ramienia KAN+MET+SU) i Russel-Jones 2009 (dla ramienia KAN+MET+SU) wykazała istotnie statystycznie większy spadek masy ciała w grupach stosujących terapię KAN+MET+SU po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych w porównaniu do grupy stosującej InsGLAR+MET+SU:

- KAN 100 mg – MD=-3,12 (95%CI: -4,37; 1,87);
- KAN 300 mg – MD=-3,72 (95%CI: -4,97; -2,47).

Częstości występowania wśród pacjentów docelowego stężenia HbA1c wynoszącego poniżej 7,0% oraz średnia zmiana stężenia HbA1c po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych pomiędzy grupą KAN+MET+SU a grupą InsGLAR+MET+SU nie różnił się w sposób istotny statystycznie.

Dodatkowa analiza skuteczności

Wyniki przeglądu Mearns 2015 wykazały, że wszystkie leki przeciwhiperglykemiczne 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), rozyglitazon i liraglutyd zmniejszyły skurczowe ciśnienie krwi w porównaniu do PLC, pioglitazonu, insuliny glargine i SITA (2,41-8,88 mm Hg).

Autorzy raportu EUnetHTA 2014 wskazali, że kanagliflozyna nie ma lub ma marginalny wpływ na poprawę w odniesieniu do jakości życia. Ponadto wskazano, 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-36, 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 niezmiennicze 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.

Bezpieczeństwo

Terapia dwulekowa

Porównanie bezpośrednie KAN + MET vs. SU + MET

W badaniu CANTATA-SU zaobserwowano istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść KAN w porównaniu z SU w terapii dodanej do MET w zakresie:

- mniejsze ryzyko wystąpienia epizodów glikemii:
 - w grupie KAN 100 mg:
 - o 84% - po 52 tygodniach obserwacji - RR=0,16 (95%CI: 0,11; 0,24), a NNT=4 (95%CI: 4; 5);
 - o 83% - po 104 tygodniach obserwacji – RR=0,17 (95%CI: 0,12; 0,24), a NNT=3 (95%CI: 3; 4);
 - w grupie KAN 300 mg:
 - o 86% - po 52 tygodniach obserwacji - RR=0,14 (95%CI: 0,10; 0,22), a NNT=4 (95%CI: 3; 4);
 - o 80% - po 104 tygodniach obserwacji – RR=0,20 (95%CI: 0,15; 0,28), a NNT=4 (95%CI: 3; 4);
- mniejsze ryzyko wystąpienia ciężkiej glikemii:
 - w grupie KAN 100 mg:
 - o 87% - po 52 tygodniach obserwacji - RR=0,13 (95%CI: 0,03; 0,58), a NNT=34 (95%CI: 25; 100);
 - o 81% - po 104 tygodniach obserwacji – RR=0,19 (95%CI: 0,05; 0,64), a NNT=34 (95%CI: 25; 100);
 - w grupie KAN 300 mg:
 - o 80% - po 52 tygodniach obserwacji - RR=0,20 (95%CI: 0,06; 0,68), a NNT=50 (95%CI: 25; 100);
 - o 94% - po 104 tygodniach obserwacji – RR=0,06 (95%CI: 0,01; 0,47), a NNT=34 (95%CI: 20; 100);
- mniejsze ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych:
 - o 32% w grupie KAN 100 mg po 104 tygodniach obserwacji – RR=0,68 (95%CI: 0,48; 0,96), a NNT=20 (95%CI: 12; 200);
 - o 32% w grupie KAN 300 mg po 104 tygodniach obserwacji – RR=0,68 (95%CI: 0,48; 0,96), a NNT=20 (95%CI: 12; 200).

Ponadto wyniki badania CANTATA-SU wykazały istotną statystycznie różnicę między grupami na niekorzyść KAN w zakresie:

- wyższego o 28% prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w grupie KAN 300 mg po 52 tygodniach – RR=1,28 (95%CI: 1,03; 1,58), a NNH=15 (95%CI: 8; 111);
- wyższego o 56% prawdopodobieństwa wystąpienia zakażenia dróg moczowych w grupie KAN 100 mg po 104 tygodniach – RR=1,56 (95%CI: 1,03; 2,35), a NNH=25 (95%CI: 13; 318);
- grzybicy narządów płciowych ogółem:

- w grupie KAN 100 mg:
 - ponad pięciokrotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia grzybicy narządów płciowych ogółem po 52 tygodniach – RR=5,36 (95%CI: 2,55; 11,29), a NNH=14 (95%CI: 10; 25);
 - prawie siedmiokrotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia grzybicy narządów płciowych ogółem po 104 tygodniach – RR=6,99 (95%CI: 3,37; 14,50), a NNH=11 (95%CI: 8; 16);
- w grupie KAN 300 mg:
 - prawie siedmiokrotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia grzybicy narządów płciowych ogółem po 52 tygodniach – RR=6,71 (95%CI: 3,23; 13,94), a NNH=11 (95%CI: 8; 16);
 - ponad pięciokrotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia grzybicy narządów płciowych ogółem po 104 tygodniach – RR=5,42 (95%CI: 2,89; 10,18), a NNH=10 (95%CI: 7; 14);
- grzybicy narządów płciowych kobiet:
 - w grupie KAN 100 mg:
 - prawie pięciokrotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia grzybicy narządów płciowych kobiet po 52 tygodniach – RR=4,93 (95%CI: 1,93; 12,61), a NNH=11 (95%CI: 8; 25);
 - ponad pięciokrotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia grzybicy narządów płciowych kobiet po 104 tygodniach – RR=5,06 (95%CI: 2,16; 11,86), a NNH=9 (95%CI: 6; 16);
 - w grupie KAN 300 mg:
 - ponad sześciokrotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia grzybicy narządów płciowych kobiet po 52 tygodniach – RR=6,10 (95%CI: 2,43; 15,33), a NNH=8 (95%CI: 6; 14);
 - prawie sześciokrotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia grzybicy narządów płciowych kobiet po 104 tygodniach – RR=5,68 (95%CI: 2,45; 13,19), a NNH=7 (95%CI: 5; 12);
- grzybicy narządów płciowych mężczyzn:
 - w grupie KAN 100 mg:
 - prawie sześciokrotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia grzybicy narządów płciowych mężczyzn po 52 tygodniach – RR=5,91 (95%CI: 1,75; 19,94), a NNH=16 (95%CI: 11; 50);
 - w grupie KAN 300 mg:
 - ponad siedmiokrotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia grzybicy narządów płciowych mężczyzn po 52 tygodniach – RR=7,28 (95%CI: 2,19; 24,17), a NNH=12 (95%CI: 8; 25);
 - prawie pięciokrotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia grzybicy narządów płciowych mężczyzn po 104 tygodniach – RR=4,80 (95%CI: 1,85; 12,48), a NNH=14 (95%CI: 9; 33).

Badanie CANTATA-SU wykazało, że KAN w porównaniu z SU w terapii dodanej do MET charakteryzuje się porównywalnym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (różnice nieistotne statystycznie).

W ciągu pierwszych 52 tygodni trwania badania CANTATA-SU odnotowano łącznie 4 zgony - 2 (<1%) w grupie KAN (300 mg)+MET oraz 2 w grupie 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 między grupami badanymi a grupą kontrolną w odniesieniu do częstości występowania zgonów.

Terapia trójlekowa

Porównanie bezpośrednie KAN + MET +SU vs. SITA + MET +SU

W badaniu CANTATA-D2 zaobserwowano istotną statystycznie różnicę między grupami na niekorzyść KAN w porównaniu z SITA w terapii dodanej do MET + SU w zakresie:

- prawie sześciokrotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia grzybicy narządów płciowych ogółem – RR=5,64 (95%CI: 2,70; 11,80), a NNH=10 (95%CI: 7; 16);
- prawie czterokrotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zakażenia grzybiczego pochwy i sromu – RR=3,56 (95%CI: 1,59; 7,98), a NNH=9 (95%CI: 5; 21);
- prawie dwudziestokrotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia grzybicy narządów płciowych mężczyzn – RR=19,73 (95%CI: 2,67; 146,08), a NNH=11 (95%CI: 7; 21).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w przypadku następujących punktów końcowych: częstości wystąpienia epizodów hipoglikemii, epizodów hipoglikemii potwierdzonej biochemicznie, epizodów hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia, 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. W ciągu 52 tygodni badania w grupie KAN odnotowano dwa zgony, natomiast w grupie SITA nie odnotowano żadnego zgonu.

Porównanie pośrednie KAN+MET+SU vs. InsGLAR+MET+SU

Analiza wyników badań CANTATA-MSU (dla ramienia KAN+MET+SU) i Russel-Jones 2009 (dla ramienia KAN+MET+SU) nie wykazała różnic istotnych statystycznie we wszystkich punktach końcowych: częstość występowania epizodów hipoglikemii o niewielkim nasileniu oraz epizodów hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia, częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, częstość występowania zakażeń dróg moczowych.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Informacje zawarte w publikacji CANVAS świadczą o istotnie statystycznie dłuższym czasie do wystąpienia MACE (ang. *major adverse cardiovascular events*, poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe), w tym ryzyka wystąpienia zgonu z powodów sercowo-naczyniowych oraz ryzyka wystąpienia zawału serca i udaru nie prowadzących do zgonu wśród pacjentów leczonych kanagliflozyną w porównaniu z chorymi z grupy placebo (HR=0,86 (95% CI: 0,75; 0,97)).

Ponadto w ramach projektu CANVAS wykazano:

- ciężkie zdarzenia niepożądane występowały rzadziej wśród chorych stosujących KAN w porównaniu do PLC (104,3 pacjentów z grupy KAN vs. 120 pacjentów z grupy PLC na 1 000 pacjento-lat);
- częstość występowania złamańiskoenergetycznych była większa w grupie KAN niż w grupie PLC (11,58 pacjentów z grupy KAN vs. 9,17 pacjentów z grupy PLC na 1 000 pacjento-lat);
- ryzyko amputacji palców/ stóp/ kończyn było wyższe wśród pacjentów stosujących KAN niż w

grupie PLC (6,30 pacjentów z grupy KAN vs. 3,37 pacjentów z grupy PLC na 1 000 pacjento-lat).

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

W ChPL Invokana podstawą oceny bezpieczeństwa i tolerancji była zbiorcza analiza czterech 26-tygodniowych, kontrolowanych placebo badań klinicznych (monoterapia i terapia skojarzona z metforminą, metforminą i sulfonilomocznikiem oraz metforminą i pioglitazonem).

Zgodnie z ChPL Invokana do najczęściej występujących działań niepożądanych należy hipoglikemia w skojarzeniu z insuliną lub sulfonilomocznikiem, kandydoza sromu i pochwy, zakażenie dróg moczowych oraz wielomocz lub częstomocz. Reakcjami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia u $\geq 0,5\%$ wszystkich pacjentów otrzymujących kanagliflozynę we włączonych badaniach klinicznych były kandydoza sromu i pochwy (0,7% kobiet) i zapalenie żołądki lub zapalenie żołądki i napletka prącia (0,5% mężczyzn).

Ponadto zgodnie z ChPL Invokana, skuteczność kanagliflozyny zależy od czynności nerek i jest zmniejszona u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dodatkowo ze względu na mechanizm działania, kanagliflozyna zwiększając wydalanie glukozy do moczu (UGE, ang. *urinary glucose excretion*) indukuje diurezę osmotyczną, co może zmniejszać objętość wewnątrznaczyniową i ciśnienie krwi.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA) odnaleziono dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa kanagliflozyny.

Agencja ds. Żywności i Leków (FDA):

- aktualizacja informacji o leku z października 2018 r. – w dokumencie wydanym dla produktu leczniczego Invokana przez FDA, z części dotyczącej ostrzeżeń i środków ostrożności związanymi 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. 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;
- komunikat z maja 2017 r. - w dokumencie wskazano na wyniki projektu CANVAS, które wykazały iż KAN u chorych na cukrzycę typu 2 powoduje zwiększone ryzyko amputacji nóg i stóp;
- komunikat z czerwca 2016 r. – wskazano, iż stosowanie leków przeciwcukrzycowych, w tym KAN, zwiększa ryzyko ostrego uszkodzenia nerek;
- komunikat z kwietnia 2015 r. – wskazano, iż stosowanie leków z grupy inhibitorów SGLT-2 może zwiększać ryzyko nadmiernego zakwaszenia krwi i ciężkich zakażeń dróg moczowych;
- komunikat z września 2015 r. - wskazano, iż stosowanie KAN jest związane ze zwiększonym ryzykiem złamań kości i zmniejszaniem gęstości mineralnej kości.

Komunikat URPL z 2016 r. dotyczący bezpieczeństwa stosowania m.in. leku Invokana. Przytoczono wyniki badania CANVAS, wskazujące na ryzyko amputacji w obrębie kończyn dolnych. Wskazano na konieczność przestrzegania 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.

Lek podlega dodatkowemu monitorowaniu EMA (Europejska Agencja Leków, ang. European Medicines Agency).

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności wyników analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednich porównujących ocenianą interwencję względem wszystkich refundowanych komparatorów.

Na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- 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 bezpośrednio i niesie ze sobą większe ryzyko popełnienia błędu systematycznego.
- część wyników badania CANTATA-D2 oraz CANTATA-MSU nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji - 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;
- 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.

Ponadto na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekt wymieniony poniżej:

- 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; dane o jakości życia zaczerpnięto z innego źródła - raportu EUnetHTA 2014,
- nie odnaleziono badań obserwacyjnych, na podstawie, których możliwa byłaby ocena

praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem wybranych komparatorów;

- część wyników przedstawiono na podstawie danych odczytanych z wykresów, w związku z czym istnieje ryzyko związane z brakiem precyzji w odczytywanych wynikach; ponadto ze względu na niedostateczną czytelność wykresów w badaniu CANTATA-SU, nie było możliwe odczytanie wszystkich przedstawionych na nich wartości;
- 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, co jest niezgodne z wnioskowanym wskazaniem do stosowania KAN.
- 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy użyteczności kosztów, z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy). Przyjęto 50-letni horyzont czasowy, odpowiadający dożywotniemu. W analizie porównano:

- kanagliflozynę w skojarzeniu z metforminą (KAN + MET) z metforminą w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika (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 glargine (InsGLAR + MET + SU).

W modelu ekonomicznym uwzględniono koszty doustnych leków przeciwcukrzycowych, insulinoterapii, testów paskowych oraz prewencji i leczenia powikłań. Uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Wyniki podstawowej analizy ekonomicznej wskazują, że:

- stosowanie KAN 100 mg + MET w porównaniu z MET + SU generuje inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) na poziomie:
 - z perspektywy NFZ - [redacted]
 - z perspektywy wspólnej – [redacted]
- stosowanie KAN 300 mg + MET w porównaniu z MET + SU generuje inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) na poziomie:
 - z perspektywy NFZ - [redacted]
 - z perspektywy wspólnej – [redacted]
- stosowanie KAN 300 mg + MET + SU w porównaniu z SITA + MET + SU generuje inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) na poziomie:
 - z perspektywy NFZ - [redacted]
 - z perspektywy wspólnej – [redacted]
- stosowanie KAN 100 mg + MET + SU w porównaniu z InsGLAR + MET + SU generuje inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) na poziomie:
 - z perspektywy NFZ - [redacted]
 - z perspektywy wspólnej – [redacted]
- stosowanie KAN 300 mg + MET + SU w porównaniu z InsGLAR + MET + SU generuje inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) na poziomie:
 - z perspektywy NFZ - [redacted]
 - z perspektywy wspólnej – [redacted]

Wartości ICUR dla porównania KAN 300 mg + MET + SU w miejscu SITA + MET + SU oraz dla porównania KAN 300 mg + MET + SU w miejscu InsGLAR + MET + SU [redacted]

Wartość ceny zbytu netto dla opakowania Invokana, przy których koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) jest równy założonemu progowi opłacalności (139 953 zł), wynosi po uwzględnieniu RSS:

- w przypadku KAN 100 mg + MET vs. MET + SU:
 - z perspektywy NFZ - [redacted]
 - z perspektywy wspólnej – [redacted]
- w przypadku KAN 300 mg + MET vs. MET + SU:

- z perspektywy NFZ - [redacted]
- z perspektywy wspólnej [redacted]
- w przypadku KAN 300 mg + MET + SU vs. SITA + MET + SU:
 - z perspektywy NFZ - [redacted]
 - z perspektywy wspólnej – [redacted]
- w przypadku KAN 100 mg + MET + SU vs. InsGLAR + MET + SU:
 - z perspektywy NFZ - [redacted]
 - z perspektywy wspólnej – [redacted]
- w przypadku KAN 300 mg + MET + SU vs. InsGLAR + MET + SU:
 - z perspektywy NFZ [redacted]
 - z perspektywy wspólnej – [redacted]

Przeprowadzana analiza wrażliwości wykazała, że [redacted]

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące czynniki:

- w analizie Szmurło 2014 porównującą KAN + MET vs. MET + SU w warunkach polskich oszacowano różnicę w efektach zdrowotnych 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 jest jednak informacji o horyzoncie czasowym tej analizy, co utrudnia porównanie uzyskanych wyników.

Ponadto w analizie probabilistycznej niepokojąco wysokie odsetki symulacji, w których wnioskowana interwencja jest zdominowana (gorsza i droższa od komparatora). [redacted]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z przedstawieniem randomizowanych badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad obecnie dostępnym leczeniem standardowym nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, analiza wpływu na budżet płatnika pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Invokana (KAN, kanagliflozyna) we wnioskowanym wskazaniu. Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 2 lata z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej. Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie KAN po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi [redacted] oraz [redacted] osób w kolejnych latach finansowania. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: 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, także pozostałe koszty tj. koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszt podania leków zaliczono do kosztów wspólnych.

Wprowadzenie finansowania wnioskowanej technologii będzie wiązało się z inkrementalnymi kosztami w wysokości:

- z perspektywy NFZ:
 - z uwzględnieniem RSS:

- [redacted] w I roku refundacji;
- [redacted] w II roku refundacji;
- bez uwzględnienia RSS:
 - [redacted] w I roku refundacji;
 - [redacted] w II roku refundacji;
- z perspektywy wspólnej:
 - z uwzględnieniem RSS:
 - [redacted] w I roku refundacji;
 - [redacted] w II roku refundacji;
 - bez uwzględnienia RSS:
 - [redacted] w I roku refundacji;
 - [redacted] w II roku refundacji;

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że największy wpływ na wydatki inkrementalne płatnika publicznego w porównaniu z wynikami analizy podstawowej wystąpił w przypadku uwzględnienia:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Ograniczenia analizy

Wątpliwości budzi oszacowana liczebność populacji. Wobec trudności z diagnozowaniem cukrzycy w polskiej populacji i można przypuszczać, że liczba pacjentów może być wyższa niż wskazano w analizie.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 10 publikacji dotyczących praktyki klinicznej w leczeniu cukrzycy typu 2:

- American Association Of Clinical Endocrinologist And American College Of Endocrinology (AACE/ACE) 2017 (USA);
- American Diabetes Association (ADA) 2017 (USA);
- Australian Diabetes Society (ADS) 2016 (Australia);
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften AWMF 2014 (Niemcy);
- Canadian Journal of Diabetes (CJD) 2013 (Kanada);
- International Diabetes Federation (IDF) 2017 (Międzynarodowe);
- National Institute for Health and Care (NICE) 2015 (Wielka Brytania);
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) 2018 (Polska);
- Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) 2016 (Australia);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2017 (Szkocja).

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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania produktu Invokana:

- Pozytywne:
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2015 – rekomendacja pozytywna we wskazaniu: pacjenci chorzy na DM2;

- Haute Autorité de Santé (HAS) 2014 – rekomendacja pozytywna we wskazaniu: pacjenci dorośli, chorzy na DM2;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2014 – rekomendacja pozytywna we wskazaniu: pacjenci chorzy na DM2;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2013 - rekomendacja pozytywna we wskazaniu: kanagliflozyna w dwulekowej terapii skojarzonej w leczeniu DM2;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2014 - rekomendacja pozytywna we wskazaniu: kanagliflozyna w leczeniu DM2.
- Negatywna:
 - National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2014 – rekomendacja negatywna z uwagi na zaproponowaną strukturę kosztową;

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Invokana jest refundowana w 14 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Austria, Belgia, Bułgaria, Czechy, Dania, Grecja, Hiszpania, Holandia, Luksemburg, Słowacja, Szwajcaria, Szwecja, Wielka Brytania, Włochy. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zleceń z dnia 27.09.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.3501.2018.3.KZ), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Invokana (kanagliflozyna), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tab., EAN: 5909991096106, 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, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 129/2018 z dnia 10 grudnia 2018 roku w sprawie oceny leku Invokana (kanagliflozyna), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tab., EAN: 5909991096106, 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.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 129/2018 z dnia 10 grudnia 2018 roku w sprawie oceny leku Invokana (kanagliflozyna), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tab., EAN: 5909991096106, 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;
2. Raport nr OT.4330.19.2018. Wniosek o objęcie leku Invokana (kanagliflozyna), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tab., EAN: 5909991096106, 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.